



3
2ª EDIÇÃO
AMPLIADA E
REVISADA

Clínica Médica



EDITORES

Mílton de Arruda Martins Flair José Carrilho Venâncio Avancini Ferreira Alves Euclides Ayres de Castilho Giovanni Guido Cerri

VOLUME 3

Doenças Hematológicas Oncologia Doenças Renais





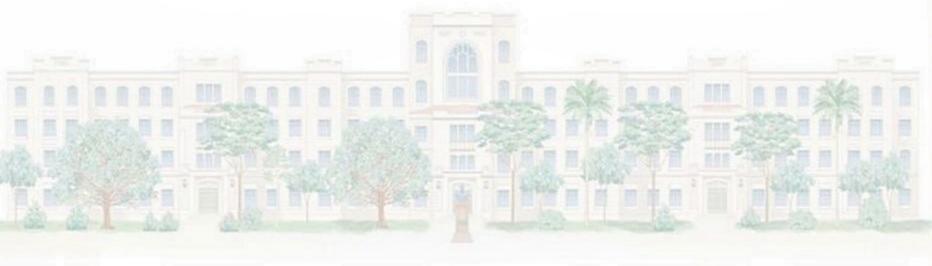
Clínica Médica





3
2ª EDIÇÃO
AMPLIADA E
REVISADA

Clínica Médica



EDITORES

Mílton de Arruda Martins Flair José Carrilho Venâncio Avancini Ferreira Alves Euclides Ayres de Castilho Giovanni Guido Cerri

VOLUME 3

Doenças Hematológicas Oncologia Doenças Renais



Editora Manole Ltda., 2016, por meio de contrato com os Editores.

"A edição desta obra foi financiada com recursos da Editora Manole Ltda., um projeto de iniciativa da Fundação Faculdade de Medicina em conjunto e com a anuência da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP."

Logotipos

Hospital das Clínicas – FMUSP

O Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Editor gestor: Walter Luiz Coutinho Editoras: Eliane Usui e Juliana Waku

Produção editorial: Anna Yue e Patrícia Alves Santana

Capa: Hélio de Almeida

Imagem da capa: Sirio José Braz Cançado

Ilustrações: Mary Yamazaki Yorado, Ricardo Yoshiaki e Sirio José Braz Cançado Projeto gráfico: Hélio de Almeida e Departamento Editorial da Editora Manole

Editoração eletrônica: Anna Yue, Luargraf Serviços Gráficos, Rafael Zemantauskas, Ricardo Ozaki Barbosa e Zeta Design Studio

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Clínica médica, volume 3 : doenças hematológicas, oncologia, doenças renais. - 2. ed. -Barueri, SP: Manole, 2016. - (Clínica médica)

Vários autores. Vários editores. Bibliografia. ISBN 978-85-204-3896-1 (obra completa) ISBN 978-85-204-3741-4

1. Clínica médica 2. Diagnóstico e tratamento 3. Sinais e sintomas I. Série.

15-08862

CDD-616.07 **NLM-WB 100**

Índice para catálogo sistemático: 1. Clínica médica: Medicina 616.07

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte deste livro poderá ser reproduzida, por qualquer processo, sem a permissão expressa dos editores. É proibida a reprodução por xerox.

A Editora Manole é filiada à ABDR - Associação Brasileira de Direitos Reprográficos.

Edição brasileira - 2016

Editora Manole Ltda.

Av. Ceci, 672 - Tamboré 06460-120 - Barueri - SP - Brasil Tel.: (11) 4196-6000 - Fax: (11) 4196-6021 www.manole.com.br info@manole.com.br

Impresso no Brasil Printed in Brazil

Editores

Mílton de Arruda Martins

Médico Clínico. Diretor da Divisão de Clínica Geral no HCFMUSP. Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Flair José Carrilho

Médico Gastroenterologista. Diretor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP. Professor Titular do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP.

Venâncio Avancini Ferreira Alves

Médico Patologista. Professor Titular do Departamento de Patologia da FMUSP.

Euclides Ayres de Castilho

Médico Epidemiologista. Professor Titular Sênior do Departamento de Medicina Preventiva da FMUSP.

Giovanni Guido Cerri

Médico Radiologista. Professor Titular do Departamento de Radiologia da FMUSP.

A Medicina é uma área do conhecimento em constante evolução. Os protocolos de segurança devem ser seguidos, porém novas pesquisas e testes clínicos podem merecer análises e revisões. Alterações em tratamentos medicamentosos ou decorrentes de procedimentos tornam-se necessárias e adequadas. Os leitores são aconselhados a conferir as informações sobre produtos fornecidas pelo fabricante de cada medicamento a ser administrado, verificando a dose recomendada, o modo e a duração da administração, bem como as contraindicações e os efeitos adversos. É responsabilidade do médico, com base na sua experiência e no conhecimento do paciente, determinar as dosagens e o melhor tratamento aplicável a cada situação. Os autores e os editores eximem-se da responsabilidade por quaisquer erros ou omissões ou por quaisquer consequências decorrentes da aplicação das informações presentes nesta obra.

Foram feitos todos os esforços para se conseguir a cessão dos direitos autorais das imagens aqui reproduzidas e a citação de suas fontes. Caso algum autor sinta-se prejudicado, favor entrar em contato com a editora.

Os dados sobre os colaboradores do livro foram fornecidos por eles, mas a adequação das informações às normas institucionais da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo foi feita pela Editora Manole e pelos Editores da obra.

Editores Setoriais

Irene de Lourdes Noronha

Doutora em Imunologia de Transplantes pela Universidade de Heidelberg, Alemanha. Professora Titular da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP. Diretora da Divisão de Nefrologia do HCFMUSP. Coordenadora do Programa de Transplante de Rim, Pâncreas e Rim-Pâncreas do Hospital Beneficência Portuguesa, São Paulo. Membro da Equipe Multidisciplinar de Transplante de Ilhotas Pancreáticas – Nucel – USP. Coordenadora do Núcleo de Pesquisa Clínica do Complexo HCFMUSP.

Jorge Sabbaga

Doutor em Ciências (Oncologia) pela FMUSP. Médico Oncologista do ICESP/HCFMUSP e do Centro Oncológico do Hospital Sírio-Libanês.

Paulo Marcelo Gehm Hoff

Professor Titular da Disciplina de Oncologia Clínica do Departamento de Radiologia e Oncologia da FMUSP.

Roberto Zatz

Professor Titular da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Sandra Fátima Menosi Gualandro

Professora Associada da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP. Chefe do Grupo de Doenças da Série Vermelha e Distúrbios do Metabolismo do Ferro da Divisão de Hematologia e Hemoterapia do HCFMUSP.

Colaboradores

Abrahão Hallack Neto

Doutor em Ciências (Hematologia) pela FMUSP. Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

Adriana Reis Brandão Matutino

Médica-Residente de Oncologia do ICESP/HCFMUSP.

Adriana Seber

Mestre em Pediatria pela UNIFESP. Especialista em Transplante de Medula Óssea pelo Johns Hopkins Oncology Center. Presidente do Grupo Latinoamericano de Transplante de Medula Óssea (LABMT).

Alfredo Mendrone Júnior

Doutor em Ciências (Hematologia) pela FMUSP. Médico Hematologista e Hemoterapeuta da Fundação Pró-Sangue/ Hemocentro de São Paulo.

Aline Medeiros Leal

Mestre em Ciências (Biologia Celular e Tecidual) pelo Instituto de Ciências Biomédicas da USP. Doutora em Ciências (Hematologia) pela FMUSP.

Ana Carolina Mamana Fernandes de Souza

Mestre em Ciências (Hematologia) pela FMUSP.

Ana Luisa Langanke Pedroso Meireles

Médica Hematologista e Hemoterapeuta. Mestre em Ciências pela FMUSP. Coordenadora de Apoio Técnico da Fundação HEMOPA.

André Neder R. Abdo

Médico Assistente da Divisão de Hematologia e Hemoterapia do HCFMUSP e do ICESP/HCFMUSP. Especialista em Hematologia e Hemoterapia pela ABHH.

Andrezza Bertolaci Medina

Médica Assistente da Divisão de Hematologia e Hemoterapia do HCFMUSP e do ICESP/HCFMUSP. Especialista em Hematologia e Hemoterapia pela ABHH.

Antonio Carlos Seguro

Livre-Docente pela FMUSP. Responsável pelo Laboratório de Pesquisa Básica da Unidade de Doenças Renais (LIM-12) da Divisão de Nefrologia do HCFMUSP.

Antonio José Barros Magaldi

Doutor pela FMUSP. Médico Pesquisador do Laboratório de Pesquisa Básica da Unidade de Doenças Renais (LIM-12) da Divisão de Nefrologia do HCFMUSP.

Antonio Roberto Lancha Ruiz

Biomédico do Laboratório de Biologia Tumoral da Divisão de Hematologia e Hemoterapia do FMUSP.

Audrey Kruse Zeinad Valim

Médica Assistente da Divisão de Hematologia e Hemoterapia do HCFMUSP.

Beatriz Beitler de Mauriño

Doutora em Ciências (Hematologia) pela FMUSP.

Bruno Caldin da Silva

Doutorando (Nefrologia) da FMUSP. Médico Assistente da Divisão de Hematologia e Hemoterapia do HCFMUSP. Membro da Sociedade Brasileira de Nefrologia.

Bruno Eduardo Pedroso Balbo

Médico Assistente da Divisão de Nefrologia do HCFMUSP.

Camila da Cruz Gouveia Linardi

Médica Assistente da Divisão de Hematologia e Hemoterapia do HCFMUSP.

Camila Eleuterio Rodrigues

Especialista em Nefrologia pelo HCFMUSP. Doutor em Nefrologia pela FMUSP. Médica Assistente do Grupo de Injúria Renal Aguda da Divisão de Nefrologia da FMUSP.

Carlos Dzik

Oncologista Clínico. Chefe de Oncologia Clínica Geniturinária ICESP/HCFMUSP.

Claudia Maria de Barros Helou

Livre-Docente pela FMUSP. Professora Colaboradora do Departamento de Clínica Médica da FMUSP. Médica Pesquisadora do Laboratório de Pesquisa Básica da Unidade de Doenças Renais (LIM-12) da Divisão de Nefrologia do HCFMUSP.

Cristiane Bitencourt Dias

Assistente Doutora da Divisão de Nefrologia do HCFMUSP.

Dalton de Alencar Fischer Chamone

Professor Titular Aposentado da Disciplina de Hematologia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Daniel da Motta Girardi

Residente de Oncologia Clínica do ICESP/HCFMUSP.

Daniel Fernandes Saragiotto

Especialista em Clínica Médica e Oncologia Clínica pelo HCFMUSP.

Daniela de Freitas

Graduada em Medicina pela FMUSP. Residência em Clínica Médica no HCFMUSP. Residência em Oncologia Clínica no Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês.

Débora Levy

Doutora em Ciências pela FMUSP. Pesquisadora científica no Laboratório de Pesquisa Hematológica e Fracionamento do Sangue (LIM-31) da Divisão de Hematologia e Hemoterapia do HCFMUSP.

Décio Mion Jr.

Livre-Docente pela FMUSP. Diretor da Escola de Educação Permanente do HCFMUSP.

Denis Leonardo Fontes Jardim

Oncologista Clínico do Grupo de Tumores Geniturinários do ICESP/HCFMUSP e Hospital Sírio-Libanês.

Diogo Assed Bastos

Oncologista Clínico do Grupo de Tumores Geniturinários do ICESP/HCFMUSP e Hospital Sírio-Libanês.

Elbio Antonio D'Amico

Doutor em Ciências (Hematologia) pela FMUSP. Livre--Docente pela FMUSP. Médico Assistente da Divisão de Hematologia e Hemoterapia do HCFMUSP.

Elerson Carlos Costalonga

Médico Assistente do Serviço de Nefrologia do ICESP/ HCFMUSP.

Elias David Neto

Doutor em Ciências (Nefrologia) pela FMUSP. Livre-Docente pela FMUSP. Supervisor do Serviço de Transplante Renal do HCFMUSP. Coordenador do Núcleo Avançado de Nefrologia do Hospital Sírio-Libanês. Coordenador da Nefrologia do Hospital São Luis-Anália Franco.

Elvira Deolinda Rodrigues Pereira Velloso

Livre-Docente pela FMUSP. Coordenadora Médica dos Laboratórios de Citogenética do Hospital Israelita Albert Einstein e da Divisão de Hematologia e Hemoterapia do HCFMUSP.

Emerson Quintino de Lima

Doutor em Ciências (Nefrologia) pela FMUSP. Professor Adjunto da Disciplina de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

Emmanuel de Almeida Burdmann

Livre-Docente pela FMUSP. Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Medicina da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

Erica Okazaki

Médica assistente da Divisão de Hematologia e Hemoterapia do HCFMUSP.

Etienne Macedo

Doutora em Ciências (Nefrologia) pela FMUSP. Orientadora do curso de Pós-graduação do Programa de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP. Pesquisadora Clínica pela Universidade da Califórnia, San Diego, EUA.

Felipe Santa Rosa Roitberg

Médico Assistente do Serviço de Oncologia Clínica do ICESP/HCFMUSP.

Felipe Vieira Rodrigues Maciel

Especialista em Hematologia e Hemoterapia pela ABHH. Médico Assistente da Divisão de Hematologia e Hemoterapia do HCFMUSP e do ICESP/HCFMUSP.

Fernanda Salles Seguro

Especialista em Hematologia e Hemoterapia pela ABHH. Médica Assistente da Divisão de Hematologia e Hemoterapia do HCFMUSP e do ICESP/HCFMUSP.

Flávio Teles de Farias Filho

Doutor em Ciências pela FMUSP. Professor Adjunto de Nefrologia da Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

Gilberto de Castro Junior

Médico Assistente do Serviço de Oncologia Clínica do ICESP/HCFMUSP. Professor Colaborador da Disciplina de Oncologia da FMUSP.

Giovanio Vieira da Silva

Doutor em Ciências (Nefrologia) pela FMUSP. Médico Assistente da Divisão de Nefrologia do HCFMUSP.

Giovanni Mendonça Bariani

Especialista em Oncologia Clínica pela FMUSP.

Gracia Aparecida Martinez

Doutora em Ciências (Hematologia) pela FMUSP. Médica do Laboratório de Imunopatologia da Fundação Pró-Sangue/ Hemocentro de São Paulo. Médica Assistente da Divisão de Hematologia e Hemoterapia do HCFMUSP.

Guilherme Henrique Hencklain Fonseca

Médico Assistente da Divisão de Hematologia e Hemoterapia do HCFMUSP (Grupo de Doenças da Série Vermelha e Distúrbios do Metabolismo do Ferro).

Hélio Alvimar Lotério

Professor Adjunto da Disciplina de Hematologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Jundiaí.

Heloisa de Andrade Carvalho

Livre-Docente pela FMUSP. Coordenadora da Radioterapia do Instituto de Radiologia (InRAD) do HCFMUSP. Médica do Serviço de Radioterapia do Hospital Sírio-Libanês.

Henrique Dametto Giroud Joaquim

Médico Assistente da Divisão de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Coloproctologia do ICESP/HCFMUSP.

Hugo Abensur

Livre-Docente pela FMUSP.

Igor Denizarde Bacelar Marques

Residência em Nefrologia pelo HCFMUSP. Especialista em Nefrologia pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). Doutorando em Nefrologia da FMUSP.

Irene de Lourdes Noronha

Doutora em Imunologia de Transplantes pela Universidade de Heidelberg, Alemanha. Professora Titular da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP. Diretora da Divisão de Nefrologia do HCFMUSP. Coordenadora do Programa de Transplante de Rim, Pâncreas e Rim-Pâncreas do Hospital Beneficência Portuguesa, São Paulo. Membro da Equipe Multidisciplinar de Transplante de Ilhotas Pancreáticas – Nucel – USP. Coordenadora do Núcleo de Pesquisa Clínica do Complexo HCFMUSP.

Israel Bendit

Professor Associado da Disciplina de Hematologia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP. Chefe do Laboratório de Biologia Tumoral da Divisão de Hematologia e Hemoterapia do HCFMUSP.

Jorge David Aivazoglou Carneiro

Doutor em Ciências (Hematologia) pela FMUSP.

Coordenador da Unidade de Hematologia do Instituto da

Criança do HCFMUSP. Professor Colaborador do

Departamento de Pediatria e da Disciplina de Hematologia e

Hemoterapia do Departamento de Clínica Médica da

FMUSP.

Jorge Sabbaga

Doutor em Ciências (Oncologia) pela FMUSP. Médico Oncologista do ICESP/HCFMUSP e do Centro Oncológico do Hospital Sírio-Libanês.

Juliana Pereira

Doutora em Ciências (Hematologia) pela FMUSP. Professora Colaboradora da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Karina Gondim Moutinho da Conceição Vasconcelos

Coordenadora de Radioterapia da Divisão de Radiologia e Oncologia do ICESP/HCFMUSP. Coordenadora do Serviço de Radioterapia do Hospital Santa Paula, São Paulo.

Laura Testa

Oncologista Clínica do Grupo de Mama do ICESP/ HCFMUSP e do Centro de Oncologia do Hospital Sírio--Libanês.

Ligia Costa Battaini

Médica pela FMUSP. Residência em Nefrologia pelo HCFMUSP.

Liliana Mitie Suganuma

Médica Assistente da Divisão de Hematologia e Hemoterapia do HCFMUSP.

Lúcia da Conceição Andrade

Professora Associada da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Luciana Nardinelli

Mestre em Ciências (Hematologia) do Departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Luis Alberto de Pádua Covas Lage

Especialista em Clínica Médica pela Unifesp. Especialista em Hematologia e Hemoterapia pelo HCFMUSP. Doutorando em Ciências Médicas (Hematologia) da FMUSP.

Luís Fernando Pracchia

Médico Hematologista. Mestre em Ciências (Hematologia) pela FMUSP. Coordenador da Área Técnica de Oncologia da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo.

Luis Yu

Livre-Docente pela FMUSP. Professor Associado da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Luiz Fernando Onuchic

Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Manuel Carlos Martins Castro

Mestre em Ciências (Nefrologia) pela FMUSP. Especialista em Nefrologia pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). Doutor em Ciências (Nefrologia) pela FMUSP. Supervisor da Divisão de Nefrologia do HCFMUSP.

Marcelo Bellesso

Médico Hematologista. Mestrando em Ciências (Hematologia) da FMUSP.

Marcelo V. Negrao

Residente de Oncologia do ICESP/HCFMUSP.

Maria Cristina Martins de Almeida Macedo

Médica pela Universidade de Santo Amaro e Doutora em Ciências (Hematologia) pela FMUSP. Responsável técnica pela Unidade de Transplante de Medula Óssea do HCFMUSP.

Maria Del Pilar Estevez Diz

Doutora em Ciências (Oncologia) pela FMUSP. Coordenadora da Oncologia Clínica do ICESP/HCFMUSP.

Maria Ignez Freitas M. Braghiroli

Médica pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Graduada no United States Medical Licensing Examination USMLE pela Educational Commision for Foreign Medical Graduates. Residência médica em Clínica Médica pelo HCFMUSP.

Mariana Marchiani

Mestre em Ciências (Hematologia) pela FMUSP.

Maristela Carvalho da Costa

Doutora em Ciências (Nefrologia) pela FMUSP. Médica Responsável pela Unidade de Terapia Intensiva da Divisão de Nefrologia do HCFMUSP.

Max Senna Mano

Especialista em Cancerologia pela Université Libre de Bruxelles. Doutor em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Professor Assistente da Disciplina de Oncologia do Departamento de Oncologia e Radiologia da FMUSP.

Milena Perez Mak

Médica Oncologista do ICESP/HCFMUSP e do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês.

Patricia Eiko Yamakawa

Médica pela Universidade de Brasília. Residência médica em Clínica Médica e Hematologia e Hemoterapia, ambas pelo HCFMUSP.

Paula Ribeiro Villaça

Doutora em Ciências (Hematologia) pela FMUSP. Médica da Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo. Médica Assistente da Divisão de Hematologia e Hemoterapia do HCFMUSP.

Paulo Augusto Achucarro Silveira

Mestre e Doutor em Ciências (Hematologia) pela FMUSP. Pós-doutorado em Hematologia no Centro Hospitalar Universitário Bicêtre (França).

Paulo Marcelo Gehm Hoff

Professor Titular da Disciplina de Oncologia Clínica do Departamento de Radiologia e Oncologia da FMUSP.

Pedro Antonio Hermida de Viveiros

Residente de Oncologia Clínica do ICESP/HCFMUSP.

Pedro Enrique Dorlhiac Llacer

Livre-Docente pela FMUSP. Professor Colaborador da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Rafael Caparica Bitton

Médico Assistente do Serviço de Oncologia Clínica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – HCFMUSP.

Renata de Oliveira Costa

Mestre e Doutora em Ciências pela FMUSP. Professora da Disciplina de Hematologia da Faculdade de Ciências Médicas de Santos.

Renata Kiyomi Kishimoto

Especialista em Citogenética Humana, Curso de Patologia Clínica - Modalidade Citogenética, pelo Hospital Israelita Albert Einstein - Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Bacharel em Ciências Biológicas pela Universidade São Judas Tadeu.

Roberto Luiz da Silva

Mestre em Ciências pela FMUSP. Especialista em Hematologia e Hemoterapia pela Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (SBHH). Especialista em Transplante de Medula Óssea pela SBHH e pela Associação Médica Brasileira (AMB). Coordenador do Serviço de Transplante de Medula Óssea do HCFMUSP.

Roberto Zatz

Professor Titular da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Rodrigo Bueno de Oliveira

Médico especialista em Clínica Médica pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e Especialista em Nefrologia pelo HCFMUSP. Doutor em Ciências (Nefrologia) pela FMUSP. Pós-doutorado pelo Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) – Unidade 1088, Université da Picardie Jules Verne, Amiens, França. Professor Doutor da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Rosilene Motta Elias

Doutora em Ciências (Nefrologia) pela FMUSP. Médica Assistente da Divisão de Nefrologia do HCFMUSP.

Rudinei Linck

Residência em Oncologia Clínica pelo Hospital Sírio-Libanês. Residência em Clínica Médica pela UNIFESP.

Rui Toledo Barros

Professor Doutor Aposentado da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP. Docente do Programa de Pós-Graduação em Nefrologia da FMUSP.

Samirah Abreu Gomes

Mestre e Doutora em Nefrologia pela UNIFESP. Pós--Doutorado na Universidade de Miami, EUA. Médica Nefrologista e Coordenadora do Ambulatório de Litíase Renal do HCFMUSP.

Sandra Fátima Menosi Gualandro

Professora Associada da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP. Chefe do Grupo de Doenças da Série Vermelha e Distúrbios do Metabolismo do Ferro da Divisão de Hematologia e Hemoterapia do HCFMUSP.

Saulo Brito Silva

Residente de Oncologia Clínica do ICESP/HCFMUSP.

Sergio Paulo Bydlowski

Professor Associado da Disciplina de Hematologia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP. Diretor do Laboratório de Genética e Hematologia Molecular (LIM-31) do HCFMUSP. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

Sheila Aparecida Coelho Siqueira

Doutora em Ciências (Patologia) pela FMUSP. Diretora do Laboratório de Imuno-histoquímica da Divisão de Anatomia Patológica do HCFMUSP.

Silvia Titan

Doutora em Ciências (Nefrologia) pela FMUSP.

Tania Rubia Flores da Rocha

Farmacêutica-Bioquímica. Chefe do Laboratório de Investigação em Hemostasia da Divisão de Hematologia e Hemoterapia do HCFMUSP.

Tiago Biachi de Castria

Doutor pelo Programa de Medicina Interna e Terapêutica da UNIFESP. Oncologista Clínico do ICESP/FMUSP. Oncologista Clínico no Hospital Santa Catarina e Pesquisador do Centro Cochrane do Brasil.

Ulysses Ribeiro Jr.

Professor Associado da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP. Coordenador Cirúrgico do ICESP/HCFMUSP.

Valeria Buccheri

Doutora em Hematologia pelo Instituto de Pesquisa em Câncer, Londres, Reino Unido. Médica Assistente da Divisão de Hematologia e Hemoterapia do HCFMUSP.

Vanessa da Costa Miranda

Especialista em Oncologia Clínica. Médica Assistente do ICESP/HCFMUSP.

Vanessa Montes Santos

Residente de Oncologia Clínica do ICESP/HCFMUSP.

Vânia Naomi Aikawa

Especialista em Hematologia e Hemoterapia pelo HCFMUSP.

Vera Lucia Aldred

Mestre em Ciências Médicas pela Fundação Antonio Prudente/Hospital do Câncer. Médica Assistente da Divisão de Anatomia Patológica do HCFMUSP.

Veridiana Pires de Camargo

Médica Oncologista do ICESP/HCFMUSP e do Hospital Sírio-Libanês.

Verônica Torres Costa e Silva

Médica Assistente da Divisão de Nefrologia no ICESP/ HCFMUSP.

Viktoria Woronik

Professora Doutora Aposentada da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP. Médica Responsável pelo Ambulatório de Glomerulopatias da Divisão de Nefrologia do HCFMUSP.

Vivian Lumi Onusic

Especialista em Nefrologia pelo HCFMUSP.

Walter de Macedo Lima

Mestre em Ciências (Hematologia) pela FMUSP. Médico Assistente da Divisão de Hematologia e Hemoterapia do HCFMUSP.

Sumário

Prefácio à 1ª edição	11 Hemocromatose	0
Realidade aumentadaXXIV	12 Porfirias	Q
	Paulo Augusto Achucarro Silveira, Sandra Fátima Menosi	9
Doenças Hematológicas	Gualandro, Guilherme Henrique Hencklain Fonseca	
Editora: Sandra Fátima Menosi Gualandro		
	13 Distúrbios da hemostasia primária: alterações	
1 Exame clínico no paciente hematológico 2	da parede vascular e das plaquetas	6
Dalton de Alencar Fischer Chamone, Pedro Enrique Dorlhiac Llacer	Erica Okazaki, Jorge David Aivazoglou Carneiro, Audrey Kruse Zeinad Valim, Paula Ribeiro Villaça, Elbio Antonio D'Amico	
2 Técnicas de pesquisa de alterações do DNA 5	Zelilad Valilli, Fadia Ribello Villaça, Elbio Artonio D'Artico	
Israel Bendit, Ana Carolina Mamana Fernandes de Souza,	14 Trombofilias hereditárias	7
Luciana Nardinelli, Antonio Roberto Lancha Ruiz	Elbio Antonio D'Amico, Erica Okazaki, Paula Ribeiro Villaça,	
	Audrey Kruse Zeinad Valim	
3 Farmacogenética nas doenças hematológicas 15	TE Diagnástico laboratorial dos alternados	
Sergio Paulo Bydlowski, Débora Levy	15 Diagnóstico laboratorial das alterações da hemostasia	1
4 Hematopoese	Tania Rubia Flores da Rocha, Elbio Antonio D'Amico,	
Guilherme Henrique Hencklain Fonseca, Sandra Fátima	Dalton de Alencar Fischer Chamone	
Menosi Gualandro, Paulo Augusto Achucarro Silveira		
	16 Coagulopatias	0
5 Aspectos gerais das anemias: classificações 30	Paula Ribeiro Villaça, Elbio Antonio D'Amico, Erica Okazaki,	
Sandra Fátima Menosi Gualandro	Audrey Kruse Zeinad Valim	
6 Anemia ferropênica	17 Leucemia mieloide aguda	4
Sandra Fátima Menosi Gualandro	Patricia Eiko Yamakawa, Elvira Deolinda Rodrigues Pereira Velloso,	
	Pedro Enrique Dorlhiac Llacer	
7 Anemias hemolíticas 50	TO Laurenia middide estales	
Sandra Fátima Menosi Gualandro, Guilherme Henrique	18 Leucemia mieloide crônica	b
Hencklain Fonseca, Paulo Augusto Achucarro Silveira	Neder R. Abdo, Felipe Vieira Rodrigues Maciel, Israel Bendit.	
8 Anemias megaloblásticas	Troop, raipe from from gate francis, order period	
Sandra Fátima Menosi Gualandro	19 Policitemia vera	1
	Luís Fernando Pracchia, Camila da Cruz Gouveia Linardi,	
9 Anemias hereditárias	Fernanda Salles Seguro, Israel Bendit, Dalton de Alencar Fischer	
Sandra Fátima Menosi Gualandro, Paulo Augusto Achucarro	Chamone	
Silveira, Guilherme Henrique Hencklain Fonseca	20 Trombocitemia essencial	9
10 Aplasia medular	Israel Bendit, Camila da Cruz Gouveia Linardi, Luís Fernando Pracchia	
Elvira Deolinda Rodrigues Pereira Velloso, Hélio Alvimar Lotério,	Mariana Marchiani, Dalton de Alencar Fischer Chamone	-
Walter de Manada Lima		

21 Mielofibrose primária	201	Oncologia Editores: Paulo Marcelo Gehm Hoff, Jorge Sabbaga	
Fernanda Salles Seguro, Israel Bendit, Dalton de Alencar Fischer		Posse de comincedance e de contribue de charact	200
Chamone		 Bases da carcinogênese e da genética do câncer Jorge Sabbaga 	388
22 Eosinofilia	207		
Juliana Pereira, Abrahão Hallack Neto		2 Epidemiologia do câncer	393
23 Síndromes mielodisplásicas	217		
Elvira Deolinda Rodrigues Pereira Velloso, Vera Lucia Aldred		3 Estadiamento do câncer	403
24 Citogenética nas neoplasias hematológicas	233		
Vania Naomi Aikawa, Aline Medeiros Leal, Renata Kiyomi Kishimoto, Elvira Deolinda Rodrigues Pereira Velloso		4 Prevenção primária e secundária do câncer Daniel Fernandes Saragiotto	410
25 Classificação dos linfomas	243	5 Tratamento cirúrgico	421
Sheila Aparecida Coelho Siqueira, Felipe Vieira Rodrigues Maciel, Luis Alberto de Pádua Covas Lage, Juliana Pereira		Ulysses Ribeiro Jr., Henrique Dametto Giroud Joaquim	
		6 Quimioterapia	434
26 Linfomas indolentes	259	Gilberto de Castro Junior	
		7 Radioterapia	439
27 Linfomas agressivos	271	Heloisa de Andrade Carvalho, Karina Gondim Moutinho	
Juliana Pereira, Marcelo Bellesso, André Neder R. Abdo		da Conceição Vasconcelos	
28 Imunofenotipagem	285	8 Drogas moleculares	448
Juliana Pereira, Ana Luisa Langanke Pedroso Meireles, Luis Alberto de Pádua Covas Lage		Maria Ignez Freitas M. Braghiroli, Paulo Marcelo Gehm Hoff	
Edia 7 social de l'adda cortas Edge		9 Hormonioterapia do câncer de mama	452
29 Linfoma de Hodgkin	298	Max Senna Mano, Rudinei Linck	452
		10 Hormonioterapia em câncer de próstata	457
30 Leucemia linfocítica crônica	311	Carlos Dzik	
		11 Toxicidades do tratamento e seu manejo	463
31 Leucemia linfoide aguda	324	Adriana Reis Brandão Matutino, Marcelo V. Negrao,	
Beatriz Beitler de Mauriño, Andrezza Bertolaci Medina, Patrícia Eiko Yamakawa, Valeria Buccheri, Elvira Deolinda		Milena Perez Mak	
Rodrigues Pereira Velloso		12 Urgências oncológicas	474
		Laura Testa, Daniel da Motta Girardi, Pedro Antonio Hermida	
32 Mieloma múltiplo e doenças relacionadas	334	de Viveiros, Saulo Brito Silva, Vanessa Montes Santos	
		13 Câncer de próstata	
33 Manifestações hematológicas das doenças		Diogo Assed Bastos, Denis Leonardo Fontes Jardim, Carlos Dzik	
sistêmicas	353		
Paulo Augusto Achucarro Silveira, Liliana Mitie Suganuma		14 Câncer do pulmão	500
34 Transplante de células-tronco hematopoéticas		de Castro Junior	
Maria Cristina Martins de Almeida Macedo, Roberto Luiz da Silva	a,		
Adriana Seber		15 Câncer de colo de útero Daniela de Freitas, Vanessa da Costa Miranda	508
35 Princípios de medicina transfusional	374		
Alfredo Mendrone Júnior		16 Sarcomas: partes moles e ósseos	516
		Maridiana Dana da Camaras	

Doenças Renais		10 Nefropatias tóxicas e tubulointersticiais	654
Editores: Irene de Lourdes Noronha, Roberto Zatz		Emerson Quintino de Lima, Emmanuel de Almeida Burdmann	
1 Fisiologia e fisiopatologia básicas da filtração		11 Doença renal crônica	673
glomerular e da proteinúria	528	Bruno Caldin da Silva, Hugo Abensur	
Flávio Teles de Farias Filho, Roberto Zatz			
		12 Tratamento da doença renal crônica: diálise	681
Distúrbios do metabolismo de água e sódio Antonio José Barros Magaldi, Antonio Carlos Seguro	541	Rosilene Motta Elias, Manuel Carlos Martins Castro	
renormo socio burios rriaginal, renormo dando organo		13 Tratamento da doença renal crônica: transplante	
3 Distúrbios do potássio	553	renal	695
Lúcia da Conceição Andrade	000	Igor Denizarde Bacelar Marques, Elias David Neto	
4 Distúrbios do equilíbrio ácido-base	561	14 Injúria renal aguda	704
Claudia Maria de Barros Helou		Maristela Carvalho da Costa, Luis Yu	
5 Avaliação clinicolaboratorial do paciente		15 Métodos contínuos em UTI	715
com doença renal	572	Camila Eleuterio Rodrigues, Etienne Macedo	
Ligia Costa Battaini, Vivian Lumi Onusic			
		16 Onconefrologia	722
6 Glomerulopatias primárias	582	Elerson Carlos Costalonga, Verônica Torres Costa e Silva	
The state of the s		17 Hipertensão arterial: papel dos rins e doença	
7 Manifestações renais das doenças sistêmicas	602	renovascular	732
Rui Toledo Barros, Viktoria Woronik		Giovanio Vieira da Silva, Décio Mion Jr.	
8 Nefropatia diabética	627	18 Litíase renal	744
Irene de Lourdes Noronha, Silvia Titan	778	Rodrigo Bueno de Oliveira, Samirah Abreu Gomes	
9 Doenças císticas renais	640	Índice remissivo	755
Bruno Eduardo Pedroso Balbo, Luiz Fernando Onuchic			

Volumes da obra Clínica Médica

Volume 1

- Atuação da Clínica Médica Editores: Mílton de Arruda Martins, Paulo Andrade Lotufo
- Sinais e Sintomas de Natureza Sistêmica Editores: Mílton de Arruda Martins, Paulo Andrade Lotufo
- Medicina Preventiva Editor: Euclides Ayres de Castilho
- Saúde da Mulher Editores: Edmund Chada Baracat, Marcelo Zugaib, José Maria Soares Junior, Rossana Pulcineli Vieira Francisco
- Envelhecimento e Geriatria Editor: Wilson Jacob Filho
- Medicina Física e Reabilitação Editora: Linamara Rizzo Battistella
- Medicina Laboratorial na Prática Médica Editores: Alberto José da Silva Duarte, Leila Antonangelo, Marcelo Henrique Wood Faulhaber

Volume 2

- Doenças Cardiovasculares Editores: José Antonio Franchini Ramires, Roberto Kalil Filho, Carlos V. Serrano Jr.
- Doenças Respiratórias Editores: Carlos R. R. Carvalho, Gustavo Faibischew Prado
- Emergências e Terapia Intensiva Editores: Irineu Tadeu Velasco, Fabiano Pinheiro da Silva, Rodrigo Antonio Brandão Neto

Volume 3

- Doenças Hematológicas
 Editora: Sandra Fátima Menosi Gualandro
- Oncologia Editores: Paulo Marcelo Gehm Hoff, Jorge Sabbaga
- Doenças Renais Editores: Irene de Lourdes Noronha, Roberto Zatz

Volume 4

- Doenças do Aparelho Digestivo Editor: Flair José Carrilho
- Nutrição e Doenças Nutricionais Editor: Flair José Carrilho

Volume 5

- Doenças Endócrinas e Metabólicas
 Editoras: Berenice Bilharinho de Mendonça,
 Ana Claudia Latronico
- Doenças Osteometabólicas Editoras: Rosa Maria Rodrigues Pereira, Regina Matsunaga Martin
- Doenças Reumatológicas Editoras: Eloísa Silva Dutra de Oliveira Bonfá, Rosa Maria Rodrigues Pereira

Volume 6

- Doenças dos Olhos Editores: Remo Susanna Jr., Suzana Matayoshi, Pedro C. Carricondo
- Doenças dos Ouvidos, Nariz e Garganta Editor: Ricardo Ferreira Bento
- Neurologia
 Editor: Ricardo Nitrini
- Transtornos Mentais Editores: Helio Elkis, Carmita Najjar Abdo

Volume 7

- Alergia e Imunologia Clínica Editores: Jorge Kalil, Fabio Morato Castro
- Doenças de Pele Editores: Cyro Festa Neto, José Antonio Sanches Júnior
- Doenças Infecciosas e Parasitárias
 Editores: Aluísio Augusto Cotrim Segurado,
 Marcos Boulos, Maria Aparecida Shikanai-Yasuda

Prefácio à 1ª edição

O Hospital das Clínicas e a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sentem-se orgulhosos com mais um produto de seu Projeto Editorial, o livro de Clínica Médica.

Depois do Clínica Cirúrgica, sucesso absoluto devido a sua qualidade editorial, sua abrangência temática e exposição didática, lançamos o Clínica Médica, com a mesma qualidade e uma dimensão ainda maior, incorporando o aprendizado do primeiro.

Além de o Clínica Médica estar atualizado com todos os conhecimentos médicos, retrata a experiência acumulada pelos Serviços do Hospital das Clínicas nesses 65 anos de existência, os avanços científicos lá realizados, além dos projetos extramuros na comunidade.

Dezenas dos mais renomados e experientes médicos e professores brasileiros se debruçaram para transformar esta edição num projeto de grande alcance médico e social buscando atender o estudante, o residente, o médico em atividade clínica e o professor. A obra abrange aspectos epidemiológicos, com ênfase em dados brasileiros; normatiza condutas, com ênfase nas recomendadas em nossos serviços; e atualiza os dados fisiopatológicos, imunológicos, diagnósticos e clínicos.

Muitas pessoas, além dos Colaboradores, foram fundamentais para chegarmos aqui: os Editores, Professores Mílton de Arruda Martins, Flair José Carrilho, Venâncio Avancini Ferreira Alves, Euclides Ayres de Castilho, Giovanni Guido Cerri e Chao Lung Wen, que tiveram a dura missão de rever os artigos, sugerir modificações e harmonizar a escrita; Amarylis Manole e equipe da Editora Manole, por dar todo suporte aos Editores; e o Núcleo Editorial do Sistema Faculdade de Medicina – Hospital das Clínicas, por tornarem possível a concretização de mais este projeto institucional.

A todos, muito obrigado.

Confio que esta obra será referência brasileira e consulta obrigatória para todos aqueles que se preocupam com o conhecimento e a atenção médica em nosso país.

MARCOS BOULOS
Diretor da FMUSP
Presidente do Conselho
Deliberativo do HCFMUSP

Prefácio da 2ª edição

É com muito orgulho que o Hospital das Clínicas e a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo lançam o Clínica Médica.

Médicos e professores do Sistema HCFMUSP, referências no cenário brasileiro de saúde e até mesmo internacionalmente, reuniram diferentes tipos de experiência no maior hospital-escola da América Latina para compor este projeto institucional.

Com tópicos contemplados de forma objetiva e didática, esta obra ultrapassa o âmbito acadêmico e desempenha seu papel social de transmitir conhecimento para estudantes de Medicina, residentes, médicos e professores, a fim de colaborar com o aperfeiçoamento do atendimento à comunidade com base em exemplos de avanços científicos realizados. Os sete volumes do Clínica Médica abordam diferentes tipos de doenças e seus respectivos tratamentos, dados clínicos, diagnósticos e normas de conduta com base na experiência de ilustres médicos e docentes do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Agradeço e parabenizo todos os colaboradores que, de alguma forma, contribuíram para a concretização deste projeto editorial. Cumprimento, em especial, os editores por esta tarefa.

Tenho certeza de que o Clínica Médica servirá de parâmetro para as atividades na área de saúde em todo o país, agregando valor à formação dos profissionais e beneficiando a sociedade.

> JOSÉ OTÁVIO COSTA AULER JR. Diretor da FMUSP e Presidente do Conselho Deliberativo do HCFMUSP

Introdução à 2ª edição

Em 2009, publicamos a primeira edição do Clínica Médica. Tivemos como principal objetivo criar um novo livro de Clínica Médica dedicado a estudantes de Medicina, médicos-residentes e outros médicos que exerciam atividades de medicina geral de adultos. Sabíamos que o livro também seria útil a especialistas que necessitassem de aprofundamento em áreas da Clínica Médica fora do dia a dia de suas especialidades.

O Clínica Médica faz parte de uma política da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e do Hospital das Clínicas da FMUSP de editar livros em que a experiência de médicos, pesquisadores e docentes dessas instituições possa contribuir para a formação, a especialização e a educação permanente dos estudantes de Medicina e médicos de nosso País.

O Clínica Médica obteve grande sucesso em sua primeira edição. Recebemos o Prêmio Jabuti de 2010 como o melhor livro da categoria de Ciências Naturais e Ciências da Saúde. Além disso, vários volumes da primeira edição se esgotaram.

Era o momento, então, de fazer a segunda edição. Os objetivos do livro continuam os mesmos. Mantivemos editores nas áreas de Epidemiologia, Patologia e Imagem, considerando estas áreas fundamentais para o exercício da Medicina do século XXI.

Fizemos uma revisão geral do livro, com a introdução de uma nova Seção, a de Medicina Física e Reabilitação, e a revisão da lista de capítulos de todas as seções. Capítulos foram atualizados, outros foram reescritos, e novos capítulos foram acrescentados. Mantivemos as características gerais do livro, mas o aperfeiçoamento foi substancial. Várias áreas tiveram avanços significativos nos últimos anos, e os Editores Setoriais e os Autores dos capítulos certamente incorporaram esses avanços ao texto final.

Os Editores partilham a visão de que a profissão de médico deve combinar conhecimento científico, competência técnica e uma profunda visão humanística, ética e de compromisso com o paciente. O Clínica Médica incorporou essa visão da Medicina e do médico.

Agradecemos, mais uma vez, a confiança e o apoio das direções da Faculdade de Medicina e do Hospital das Clínicas da FMUSP. Agradecemos, especialmente, o intenso e competente trabalho de toda a equipe da Editora Manole, sem a qual este projeto seria impossível.

Os EDITORES

Realidade Aumentada

Esta edição do Clínica Médica oferece acesso a uma ferramenta inovadora que enriquecerá o conteúdo e facilitará o aprendizado: a Realidade Aumentada.

Para acessá-la neste livro, o procedimento é este:

- Baixe o aplicativo Clínica Médica Realidade Aumentada de qualquer dispositivo com sistema operacional iOS ou Android.
- Posicione o dispositivo sobre a imagem que contém o <u>ícone da Realidade Aumentada</u>.
- Assim que a imagem for reconhecida pelo aplicativo, elementos virtuais em 3D serão exibidos em sobreposição ao elemento real.



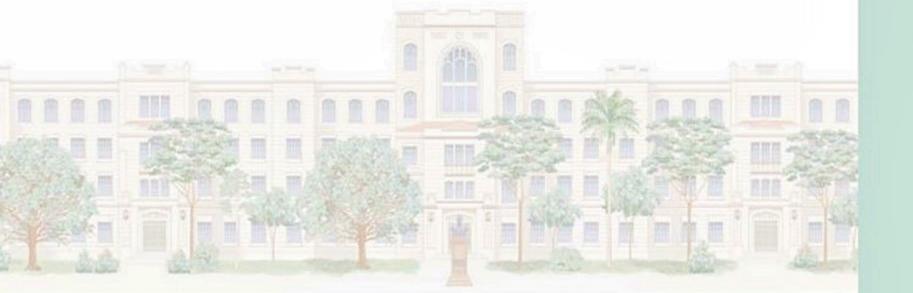
Doenças Hematológicas

Editora:

Sandra Fátima Menosi Gualandro

- Exame clínico no paciente hematológico
- 2 Técnicas de pesquisa de alterações do DNA
- 3 Farmacogenética nas doenças hematológicas
- 4 Hematopoese
- 5 Aspectos gerais das anemias: classificações
- 6 Anemia ferropênica
- 7 Anemias hemolíticas
- 8 Anemias megaloblásticas
- 9 Anemias hereditárias
- 10 Aplasia medular
- 11 Hemocromatose
- 12 Porfirias
- 13 Distúrbios da hemostasia primária: alterações da parede vascular e das plaquetas
- 14 Trombofilias hereditárias
- 15 Diagnóstico laboratorial das alterações da hemostasia
- 16 Coagulopatias
- 17 Leucemia mieloide aguda

- 18 Leucemia mieloide crônica
- 19 Policitemia vera
- 20 Trombocitemia essencial
- 21 Mielofibrose primária
- 22 Eosinofilia
- 23 Síndromes mielodisplásicas
- 24 Citogenética nas neoplasias hematológicas
- 25 Classificação dos linfomas
- 26 Linfomas indolentes
- 27 Linfomas agressivos
- 28 Imunofenotipagem
- 29 Linfoma de Hodgkin
- 30 Leucemia linfocítica crônica
- 31 Leucemia linfoide aguda
- 32 Mieloma múltiplo e doenças relacionadas
- 33 Manifestações hematológicas das doenças sistêmicas
- 34 Transplante de células-tronco hematopoéticas
- 35 Princípios de medicina transfusional





Exame Clínico no Paciente Hematológico

Dalton de Alencar Fischer Chamone Pedro Enrique Dorlhiac Llacer

SUMÁRIO

Introdução, 2

Anemia, 2

Doenças hemorrágicas, 2

Doenças trombóticas, 3

Doenças linfoproliferativas (linfomas), 3

Síndromes mieloproliferativas crônicas, 3

Leucemias agudas, 3

Mieloma múltiplo, 3

Considerações finais, 4

Referências bibliográficas, 4

Introdução

O exame clínico no paciente hematológico é de importância fundamental. De todas as especialidades da clínica médica, a que melhor abrange a clínica geral é a especialidade hematológica.

Doenças gastroenterológicas, imunológicas, endocrinológicas, nefrológicas, cardiológicas, ginecológicas e geriátricas podem apresentar manifestações hematológicas sérias, daí a importância da história clínica. O exame clínico abrange desde uma cuidadosa anamnese até um rigoroso exame físico.

A seguir, serão analisados os sintomas e sinais das principais manifestações de doenças hematológicas.

Anemia

Caracteriza-se por adinamia e taquicardia, que podem ser intensas ou não, dependendo do tempo de instalação do quadro anêmico. A palidez da pele e escleróticas é característica. A presença de baço aumentado faz pensar em anemia de causa congênita (talassemia) e se associada ou não à linfoproliferação em doença onco-hematológica.

A icterícia e a colúria levam ao diagnóstico de anemia hemolítica. A associação entre anemia e dores musculares, articulares e abdominais aponta também para transtornos congênitos ou enzimáticos do glóbulo vermelho, como a deficiência de glicose-6-fosfatodesidrogenase, piruvatoquinase ou hemoglobinúria paroxística noturna, em associação com urina colúrica. Os exames laboratoriais complementares são importantes para o diagnóstico da causa da anemia.

Nos casos de anemia por falência na produção de células da medula óssea, como na aplasia, os sintomas e sinais também são claros, mas é prevalente em jovens, ao contrário da anemia refratária ou mielodisplásica, mais comum em idosos.

Atenção especial deve ser dada aos sintomas digestivos, como síndrome dispéptica, melena e enterorragia. Tais sintomas apontam para perda sanguínea de causa gastroenterológica.

Nas mulheres jovens, uma das causas mais comuns de anemia é a hipermenorreia. A cuidadosa anamnese, associada a exames complementares, pode esclarecer se a causa da perda sanguínea é algum problema ginecológico.

As hemorragias crônicas levam a uma depleção dos depósitos de ferro, a qual pode se manifestar como alterações ou desvios do apetite (p. ex., vontade de comer gelo, terra, tijolo ou alimentos picantes), história de unhas facilmente quebradiças e de queda de cabelo.

Doenças reumatológicas crônicas, como lúpus eritematoso e artrite reumatoide, costumam se associar à anemia. Os sintomas e sinais da doença reumatológica auxiliam no diagnóstico final.

Doenças hemorrágicas

As doenças hemorrágicas podem ser congênitas ou adquiridas. Quando congênitas, a tendência ao sangramento vem desde a infância. Nas adquiridas, a faixa etária geralmente é mais velha.

Quando o defeito é plaquetário ou vascular, as manifestações são em forma de petéquias, equimoses e sangramentos nasais, gengivais, bucais e, eventualmente, urinários. É o que acontece na púrpura trombocitopênica imunológica e nas doenças congênitas plaquetárias e vasculares.

Nos sangramentos por defeito de coagulação sanguínea, como hematoma, equimoses e sangramentos musculares, articulares, digestivos ou mesmos cerebrais, são mais comuns. Como acontece na hematologia, o laboratório é de fundamental importância para o diagnóstico de doenças hemorrágicas. Os defeitos de coagulação podem ser devidos a hemofilias, doença de Von Willebrand, defeitos de fatores de coagulação, uso inadequado de anticoagulantes ou mesmo à coagulação intravascular disseminada.

Doenças trombóticas

A trombofilia é a tendência que certos indivíduos apresentam para o desenvolvimento de tromboses, as quais podem ser venosas ou arteriais, adquiridas ou congênitas.

Fatores associados ao desenvolvimento da trombose são diabete melito, tabagismo inveterado, infecções nas pernas tipo erisipela, hipertensão arterial, situações que propiciem estase vascular prolongada de membros inferiores, como em viagens aéreas longas, gravidez e puerpério. Uma das manifestações do câncer é a trombose. Uso de anticoncepcionais orais, especialmente os que contêm muito estrogênio, cirurgias, fraturas, traumas e insuficiência cardíaca congestiva associam-se a fenômenos tromboembólicos.

O quadro clínico do tromboembolismo é extremamente heterogêneo. A trombose venosa é mais comum nos membros inferiores. A trombose arterial é pelo menos mais dramática nos sistemas cardiovascular e nervoso central. O aborto é, em alguns casos, consequência de trombose localizada.

A coagulação intravascular disseminada é um exemplo de ativação do sistema de coagulação que pode surgir em septicemias, cânceres e hipertensão portal.

A hipercoagulação congênita é resultado de defeito de um ou mais fatores da coagulação sanguínea. Mais uma vez, os exames de laboratório são decisivos para o diagnóstico.

Nas leucemias, o quadro clínico manifesta-se por adinamia, febre, perda de peso e envolvimento do baço. A anemia é uma constante. Pode haver, no entanto, envolvimento de diversos órgãos, com manifestações específicas. Os defeitos da coagulação sanguínea podem surgir nas leucemias. E as alterações podem se dar pela hemorragia ou com as tromboses.

Doenças linfoproliferativas (linfomas)

Os linfomas podem ser acompanhados de adinamia, febre contínua ou cíclica tipo Pel Ebstein, alternando dias com temperatura elevada com alguns dias afebris, perda de peso, prurido generalizado, especialmente após o banho, e sudorese noturna profusa que obriga o paciente a trocar de roupa. No linfoma de Hodgkin, pode haver dor nos linfonodos ou áreas infiltradas pelo tumor após a ingestão de álcool. Esses sintomas gerais permitem classificar os pacientes portadores de linfoma em ausência de sintomas, ou se existe perda de peso de mais de 10% nos últimos 6 meses ou febre não explicada de 38°C ou sudorese noturna. Às vezes, surge anemia pela infiltração medular do linfoma, hemólise ou trombose por ativação do sistema de coagulação ou por compressão tumoral de vasos e órgãos.

O envolvimento dos linfonodos é uma regra, e, em geral, eles são indolores e insensíveis à palpação, são firmes, de consistência elástica e não aderidos a planos profundos. Os locais mais atingidos são a região cervical seguida pela axilar, porém pode haver acometimento de todas as cadeias ganglionares, incluindo, por exemplo, as peritrocleares. Daí a importância de palpar todas as regiões ganglionares para poder escolher o melhor local para fazer biópsia e para o adequado estadiamento da doença.

O acometimento do baço, evidenciado por esplenomegalia, é frequente e, em geral, não é maciço. É possível palpar poucos centímetros abaixo do rebordo costal esquerdo.

Síndromes mieloproliferativas crônicas

Atualmente, o diagnóstico dessas síndromes, em especial o de leucemia mieloide crônica, se faz em exames de rotina solicitados por clínicos gerais ou cardiologistas. O hemograma mostra leucocitose com desvio à esquerda, anemia e plaquetopenia ou plaquetose. Se a leucocitose for intensa, com mais de 100.000 leucócitos por mm³, pode-se associar a sinais e sintomas de leucostase caracterizados por alterações do fundo de olho, torpor, dispneia devido à infiltração pulmonar bilateral e, eventualmente, priapismo.

Em relação ao exame físico, o que mais chama a atenção é a presença de esplenomegalia, que pode ser maciça e chegar até a cicatriz umbilical.

Os sintomas de rubor facial crônico e dor nas extremidades, especialmente nos pés, associam-se aos diagnósticos de policitemia vera ou trombocitemia essencial.

Leucemias agudas

São doenças com história curta (de 1 a 2 meses), caracterizada por sintomas decorrentes de:

- Falência da medula óssea com síndrome febril secundária a neutropenia.
 - Cansaço.
 - Fraqueza devido a anemia.
- Síndrome purpúrica com equimoses, petéquias, sangramento nasal e metrorragia por plaquetopenia intensa.

Mieloma múltiplo

Dores e tumorações ósseas, fadiga e constatação de anemia sugerem o mieloma múltiplo, especialmente no paciente idoso. Outros sinais, como fratura óssea espontânea, hipercalcemia, insuficiência renal, hipergamaglobulinemia e proteinúria, são altamente característicos dessa moléstia. Essa doença pode ser acompanhada de sintomas e sinais de hiperviscocidade caracterizadas por sangramentos cutâneo-mucosos, anormalidade visuais e do fundo de olho (dilatação e segmentação das veias retinianas, hemorragias e papiledema) e alterações neuro-lógicas (cefaleia, nistagmo, confusão e coma).

Considerações finais

O exame clínico, em especial um rigoroso exame físico, é indispensável para o adequado estagiamento dos linfomas, para a classificação das doenças hemorrágicas e para a avaliação da resposta à quimioterapia.

Referências bibliográficas

- Baris D, et al. Epidemiology of lymphomas. Curr Opin Oncol. 2000;12:383-94.
- Baver KA, et al. Hypercoagulabitily: too many tests, too much confricting data. Haematology. 2002;353-68.
- Bennett JM, et al. Proposals for the classification of acute leukemia. Br J Haematol. 1976;33:451-71.

- Harris NL. Hodgkin's lymphomas: classification, diagnosis and grading. Semin Hematol. 1999;36:220.
- Hoppe RT. Hodgkin's disease: complications of therapy and excess mortality. Ann Oncol. 1997;8:S115-8.
- Imback P. Clinical aspects and present knowledge of idiophatic. Thrombocitopenic purpura. Br J Haematol. 2002;118:933-44.
- Kyle RA. Multiple myeloma un update on diagnosis and management. Acta Oncol. 1990;29:1-8.
- Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. Br J Haematol. 2004;124:567-76.
- Mor V, et al. The Kornovsky Performance Status Scale: an examination of its reability and validity in a research setting. Cancer. 1984;53:2002.
- Prchal JT. Pathogenic mechanisms of policythemia vera and congenital policythemia disorders. Semin Haematol. 2001;38:10-20.
- Sackett DL. A primer on the precision and accuracy of the clinical examination. JAMA. 1992;267:2638.
- Savage DG, et al. Clinical features at diagnosis in 430 with chronic myeloid leukemia seen at a referral center over a 16 year period. Br J Hematol. 1997;96:111.
- 13. Spivak JL. The blood in systemic diseases. Lancet. 2000;355:1707-12.

Técnicas de Pesquisa de Alterações do DNA

Israel Bendit Ana Carolina Mamana Fernandes de Souza Luciana Nardinelli Antonio Roberto Lancha Ruiz

SUMÁRIO

Introdução, 5

Southern blotting, 5

Reação em cadeia da polimerase, 6

Reação em cadeia da polimerase em tempo real ou quantitativo, 8 Análise de fragmentos, 9

Determinação automatizada de repetições curtas em série -

estudo de quimerismo, 9

Pesquisa de mutações, 11

Clonalidade, 11

Técnica da hibridização com fluorescência in situ, 12

Quando solicitar um teste molecular, 12

Considerações finais, 14

Referências bibliográficas, 14

Introdução

Os avanços nas pesquisas no que concerne à genômica, a proteômica e a farmacogenética, nos últimos anos, fizeram possível a melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na patogênese das doenças onco-hematológicas e, assim, permitiram o desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas. Esses avanços aumentaram a ansiedade dos clínicos por incorporar os novos conhecimentos no emprego de novas modalidades terapêuticas, testes diagnósticos que teriam a capacidade de fornecer informações quanto à determinação de risco para o desenvolvimento do câncer; detecção do câncer em estádios mais precoces e, portanto, com maior chance de cura; predizer a eficácia e a toxicidade das drogas e avaliar a resposta à terapia pela monitoração da doença residual mínima.

As técnicas moleculares são importantes ferramentas no diagnóstico, classificação e acompanhamento das doenças hematológicas malignas. Enquanto as doenças linfoproliferativas podem ser diagnosticadas adequadamente pela morfologia e imunofenotipagem, alguns casos mais difíceis vão requerer investigações moleculares para um diagnóstico definitivo. Para tanto, são necessários laboratórios com expertise na área e controle de qualidade para a realização desses estudos^{1,2}. Os testes moleculares apresentam três funções principais e várias funções subsidiárias para o diagnóstico das doenças linfoproliferativas como os linfomas e as leucemias. As principais indicações para os testes moleculares são determinações de clonalidade quando esta não foi possível por morfologia e imunofenotipagem e a detecção de doença residual mínima pós-quimioterapia e transplante de medula óssea.

Varias técnicas moleculares são utilizadas no auxílio do diagnóstico na prática clínica, como southern blotting, reação da polimerase em cadeia (PCR), hibridização in situ com a utilização de fluorescência (FISH), tecnologia do microarray para o estudo da expressão gênica, técnica do PCR em tempo real, high resolution melting (HRM) e eletroforese capilar para o estudo de mutações e STR.

No decorrer deste capítulo, será abordada cada uma destas técnicas e a utilização na prática onco-hematológica.

Southern blotting

Descrita pela primeira vez em 1975 por Edwin M. Southern^{3,4}, esta técnica permite a detecção de fragmentos de DNA oriundos da ação de enzimas denominadas endonucleases de restrição que depois são separadas por eletroforese em gel de agarose. Estes fragmentos de DNA são transferidos do gel para uma membrana porosa (nitrocelulose ou nylon) por capilaridade utilizando papel absorvente, que tem como função absorver uma solução por meio do gel de agarose e da membrana porosa. No estudo do DNA, as sequências de interesse são detectadas por hibridação com sondas de ácido nucleico (sequências que correspondem ao gene de interesse) marcadas com fósforo radioativo (³²P). O custo desta técnica é baixo, requerendo equipamentos que qualquer laboratório já possui e o tempo de obtenção de resultados é ao redor de 5 dias (Figura 1).

Essa técnica foi utilizada na detecção de rearranjos do gene BCR em pacientes portadores de leucemia mieloide crônica (LMC) com cromossomo Filadélfia (Ph). A tradução molecular desta translocação foi descrita pela primeira vez por Heisterkamp et al., quando descreveram a transposição do proto-oncogene c-ABL, localizado na região 9q34, para o cromossomo 22q11 onde está locali-

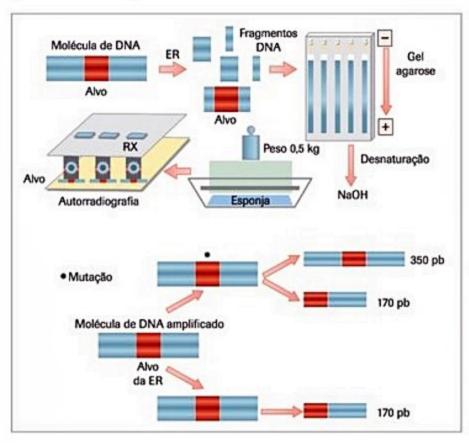
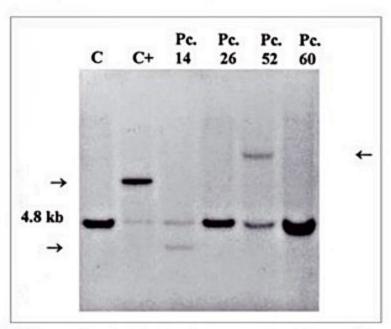


Figura 1. Demonstração esquemática da técnica de southern blot. Depois que o DNA sofre ação das endonucleases (ER) é submetido à eletroforese em gel de agarose. Na sequência, este gel é desnaturado com uma solução de NaOH para que as fitas duplas de DNA se separem e possam ser transferidas por capilaridade para uma membrana de nylon ou nitrocelulose. Esta membrana será submetida à hibridização com uma solução que contenha a sonda de DNA, complementar ao DNA-alvo, marcada com material radioativo 32P e posteriormente exposta a um filme de raios X.

zado o gene BCR, acrônimo para breakpoint cluster region⁵. A justaposição destes dois genes dá origem ao gene quimérico BCR-ABL que é responsável pela tradução de uma proteína quimérica com atividade de tirosina quinase denominada de BCR-ABL (Figura 2).

Reação em cadeia da polimerase

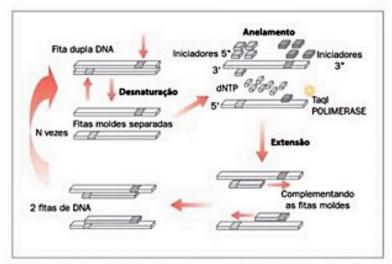
A PCR consiste na síntese bidirecional e repetitiva de DNA pela extensão de uma região do ácido nucléico com



■ Figura 2. Resultado final da técnica de southem blot, no qual se observam (setas) os rearranjos gene BCR resultantes da translocação t(9:22). C: controle negativo; C+: controle positivo; Pc. 14 e 52 com rearranjo do gene BCR; Pc 60 sem rearranjo. O fragmento de 4,8 Kb é o tamanho do gene BCR que não sofreu a translocação.

a utilização de primers ou iniciadores. A amplificação de uma amostra pela técnica de PCR requer um par de iniciadores, os quatro deoxinucleotídeos trifosfato (dNTP: A, T, C e G), íons de magnésio (Mg++), que devem estar em maior concentração que os dNTP, e um DNA polimerase termoestável para sintetizar as novas cópias do DNA molde. As concentrações do iniciador, dNTP e magnésio, são variáveis de acordo com a reação. Três etapas distintas devem ocorrer durante a reação de PCR a cada ciclo (Figura 3).

A primeira é a desnaturação da dupla fita de DNA, em outras palavras, é a separação das fitas pela quebra das pontes de hidrogênio, que acontece quando a reação é aquecida a 92 a 96°C. O tempo necessário para a des-



■ Figura 3. Reação da polimerase em cadeia (PCR). A partir de uma dupla fita de DNA é possível a amplificação de um fragmento de interesse quantas vezes forem necessárias para a sua visualização.

naturação depende de alguns fatores como o tamanho do fragmento e da proporção de C+G (citosina e guanina) da sequência de DNA. A segunda etapa do ciclo de PCR é o anelamento ou complementação dos iniciadores à fita de DNA molde. A temperatura pode variar de 37°C a 65°C, dependendo da homologia dos iniciadores pela sequência-alvo e da composição destes. O anelamento ocorre com sucesso porque os iniciadores estão em maior concentração que o DNA e os tamanhos são bem inferiores, assim hibridizam com a sequência complementar em um tempo bem menor que o necessário para as fitas-molde se ligarem de volta. A última etapa do ciclo é a extensão, que, a partir dos iniciadores, é realizada por um DNA polimerase termoestável. Tradicionalmente, esta parte do ciclo é realizada a 72°C. O tempo necessário para copiar a fita de DNA completamente depende do tamanho do produto de PCR6.7. A amplificação do produto de PCR ocorre de forma exponencial, 2ⁿ, sendo n o número de vezes ou ciclos ao qual o DNA foi submetido às etapas da PCR (Figura 4).

A sensibilidade da PCR não tem precedente nas técnicas moleculares aplicadas à clínica médica e permite a detecção de 1 a 10 células positivas para determinado defeito gênico em um milhão de células sem esse defeito. Assim sendo, faz da PCR uma técnica ideal para a detecção de doença residual mínima, a identificação de células anômalas em medula óssea autóloga antes da infusão e a monitoração de pacientes que foram submetidos ao transplante de medula óssea, como na leucemia mieloide crônica, em que é possível detectar com precocidade o gene quimérico BCR-ABL e, assim, determinar a recidiva da doença8.

A PCR, sendo uma técnica qualitativa, tem aplicação limitada quando o objetivo clínico é mensurar a massa tumoral. Essa limitação ocorre pois os termocicladores

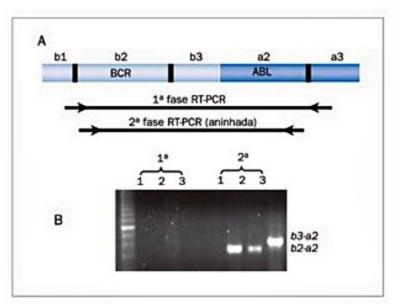


■ Figura 4. A curva sigmoide é a representação gráfica da reação da polimerase em cadeia (PCR). No início da reação, não é possível detectar o produto da PCR (fase não detectável), posteriormente há o aumento exponencial do produto da amplificação, quando já é possível detectar em gel de agarose. A fase de platô traduz o final da reação, impossibilitando a determinação precisa da quantidade do produto da PCR, pois todos os genes terão a mesma quantidade de sinal quando submetidos à eletroforese em gel de agarose.

convencionais não possuem um sistema de detecção acoplado e o resultado final da amplificação só pode ser visualizado ao término da ciclagem, quando a reação atinge a fase de platô, em que todas as amostras terão a mesma quantidade de DNA impossibilitando a determinação precisa do número de cópias do gene-alvo. O produto de PCR gerado pode ser visualizado por eletroforese.

A técnica da PCR também pode ser utilizada na determinação da expressão gênica, isto é, pode ser utilizada no estudo do RNA mensageiro. Isso é possível pelo emprego da enzima transcriptase reversa que tem a capacidade de sintetizar o DNA complementar (molécula de DNA somente com as regiões que codificam uma proteína denominada éxons) a partir da molécula de RNA. A esta metodologia denomina-se RT-PCR.

Como mencionado anteriormente, a detecção da doença residual mínima depende de uma maior sensibilidade do teste diagnóstico. No caso da RT-PCR, pode-se detectar uma célula anormal em 10⁴ células normais, mas às vezes pode-se aumentar a sensibilidade para 10⁵ a 10⁶, e isso é possível pela técnica de nested RT-PCR ou RT-PCR aninhado⁹. Este ensaio consiste em uma primeira fase do teste, no qual se utilizam iniciadores que flanqueiam a região de interesse e a amostra de cDNA. Ao término da primeira fase da PCR, é realizada a segunda fase ou RT-PCR aninhado, na qual o produto de PCR da primeira é utilizado como molde e desta vez com iniciadores que se localizam internamente aos iniciadores da fase anterior (Figura 5).



■ Figura 5. (A) Esquematização do gene quimérico BCR-ABL e seus éxons b1, b2 e b3 para o gene BCR e a1 e a2 para o gene ABL. As setas representam os iniciadores para as 1ª e 2ª fases da reação de RT-PCR; (B) exemplo fotográfico de um gel de agarose de 3 pacientes portadores de leucemia mieloide crônica em tratamento com IFN-alfa. As amostras da primeira fase estão negativas para o gene quimérico BCR-ABL (sensibilidade de uma célula positiva para BCR-ABL em 104 células normais). Na segunda fase do teste (RT-PCR aninhada ou nested), pode-se notar as quebras b2-a2 (amostras 1 e 2) e b3-a2 (amostra 3). Este resultado está de acordo com o tratamento, pois o IFN-alfa não acaba com o clone maligno, sendo necessária uma metodologia mais sensível (sensibilidade de uma célula positiva para BCR-ABL em 105 a 106 células normais) para sua detecção.

Reação em cadeia da polimerase em tempo real ou quantitativo

Nos últimos anos, foram desenvolvidos ensaios da PCR em tempo real a fim de aperfeiçoar o monitoramento de diversas doenças, entre elas as onco-hematológicas. A técnica da PCR em tempo real quantitativo é uma metodologia confiável, capaz de quantificar a concentração do produto de PCR gerado durante cada ciclo da reação. Para tanto, é necessário ter um método para a detecção do produto de PCR gerado e um termociclador que seja adaptado para gravar os resultados a cada novo ciclo da reação.

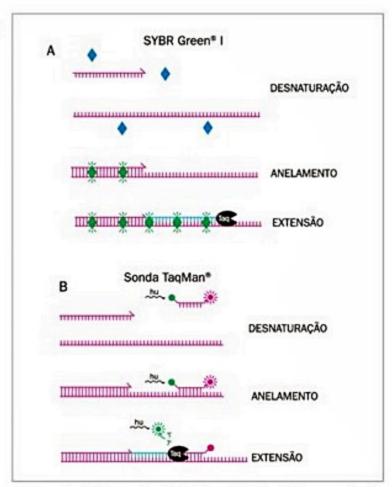
O primeiro relato de PCR em tempo real foi feito em 1993 por Higuchi, que usando brometo de etídio como intercalante durante a reação de PCR e um termociclador modificado, para irradiar as amostras com luz ultravioleta (UV), conseguiu detectar a fluorescência resultante da reação com uma câmera acoplada. O gráfico resultante da fluorescência gerada em função do número de ciclos representa de maneira precisa a concentração de produto de PCR gerada a cada ciclo da reação, exceto nos ciclos iniciais, ou seja, aqueles que precedem à fase exponencial¹⁰.

Apesar de precisa e mais confiável que as demais metodologias utilizadas para quantificação até então, esta técnica apresentava alguns inconvenientes, pois detectava a fluorescência produzida por produtos de PCR não específicos, além do uso de uma substância carcinogênica, o brometo de etídio.

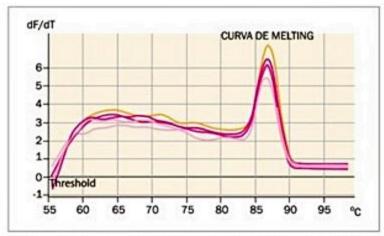
Assim, outras técnicas foram desenvolvidas a fim de aprimorar o método, porém mantendo o mesmo princípio. Atualmente, as técnicas mais utilizadas são baseadas nos corantes intercalantes SYBR Green® e EvaGreen® e nas sondas TaqMan (Figura 6)11.

Cada uma destas técnicas apresenta vantagens e desvantagens. O SYBR Green®, por exemplo, tem a vantagem de ser mais barato e menos laborioso que a sonda TaqMan®, mas tem a desvantagem de poder produzir sinais falsos-positivos, isso por ser um marcador inespecífico que se intercala a qualquer molécula de DNA que for produzida na reação da PCR e para superar este problema é necessária análise cuidadosa das curvas de melting (Figura 7).

O fenômeno descrito não ocorre com a utilização das sondas TaqMan®, que são específicas ao fragmento gerado durante a reação. Atualmente, pela técnica de melting é também possível detectar mutações ou alterações estruturais nas sequências de ácidos nucleicos no DNA sem a necessidade de sequenciar a região de interesse de todas as amostras a serem estudadas. Esta técnica é denominada de high resolution melting (HRM). O emprego do HRM permite aos pesquisadores identificar novas alterações genéticas como os SNP (single nucleotide polymorphisms). Essas sequências se localizam preferencialmente nas regiões não codificantes do DNA e podem variar na mesma espécie biológica. Na Figura 8, pode-se distinguir diferentes curvas decorrentes da alteração na estrutura do DNA e desta forma permitir o sequenciamento somente das amostras que apresentam padrões de melting distintos quando comparados ao controle.



■ Figura 6. (A) O marcador SYBR Green® I se liga de forma randômica à fita de DNA que é produzida durante a PCR; (B) a sonda TaqMan® é específica para a região que será amplificada.



■ Figura 7. Diagrama de várias curvas de melting necessário para a análise da PCR em tempo real com a utilização do marcador SYBR Green®. Como as curvas estão todas na mesma posição, afasta a amplificação de produtos inespecíficos que possam ocorrer quando se utiliza SYBR Green®.

Outra aplicação da PCR em tempo real é quantificar, de forma absoluta, o número de cópias de determinado gene. Para tanto são utilizadas curvas de diluições seriadas de plasmídio (DNA circular com tamanho que varia de 3 a 7 Kb), que têm inserido no DNA (técnica de clonagem) um fragmento de DNA-alvo do estudo, que também pode apresentar o gene constitutivo conhecido como housekeeping gene. A partir destas curvas seriadas é pos-

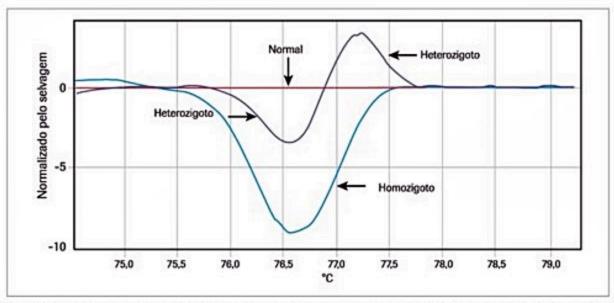


Figura 8. Representação gráfica do gene JAK2. Perfil da curva de melting para mutação JAK2 V617F homo, heterozigótica e ausência de mutação.

sível determinar o número de cópias do gene-alvo e do constitutivo de cada amostra (Figura 9)12,13.

Análise de fragmentos

A análise de fragmentos por eletroforese capilar é uma técnica amplamente utilizada na pesquisa genética. Essa técnica baseia-se na determinação do tamanho de fragmentos amplificados por PCR, utilizando primers marcados com fluorescência por comparação com um marcador de peso molecular conhecido (size standard) e a utilização de diferentes fluorescências, permitindo a análise de vários fragmentos simultaneamente. Após a amplificação, o produto de PCR é submetido à eletroforese capilar (Figura 10). Esta técnica tem diferentes aplicações, tais como estudo de quimerismo, pesquisa de mutações e clonalidade.

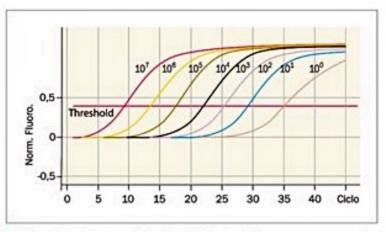
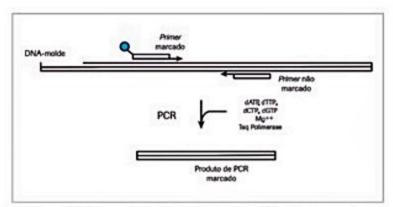


Figura 9. Curvas seriadas de DNA plasmídico com um gene-alvo clonado no DNA. A curva é utilizada para determinar a quantidade de cópias presentes em cada amostra a ser estudada. A linha threshold ou limiar da reação determina em que ciclo a linha correspondente se toma visível ao aparelho. Por exemplo, na concentração 102 o limiar ocorreu no 25° ciclo, enquanto na concentração 100 (uma cópia) o limiar foi no 35° ciclo. Pode-se concluir que 100 cópias são detectadas antes de uma cópia. O mesmo tipo de curva é construído para o gene interno ou housekeeping gene. Com as duas curvas é possível determinar o número de cópias do gene-alvo corrigido pelo número de cópias do gene interno.



■ Figura 10. Esquematização da técnica de análise de fragmentos, na qual o DNA é amplificado por PCR utilizando-se iniciadores marcados com fluorescência. O tamanho do fragmento obtido é determinado por eletroforese capilar, em comparação a um marcador de peso molecular.

Determinação automatizada de repetições curtas em série – estudo de quimerismo

A determinação automatizada das repetições curtas em série (STR)¹⁴, acrônimo para short tandem repeats, é cada vez mais utilizada na determinação de quimerismo em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. Esta metodologia tem como objetivo identificar e comparar os loci do doador e do receptor pré e pós-transplante. Não há um consenso quanto ao número ideal de lócus a ser analisado, podendo variar de três até 15 loci (este último é utilizado no serviço do HCFMUSP). Para esse tipo de estudo, é necessário primeiramente realizar a PCR multiplex que amplifica os loci e depois este produto será analisado em um equipamento de eletroforese capilar automático que identificará as diversas regiões no DNA provenientes das amostras de sangue periférico do doador e do receptor antes e após o transplante (Figura 11)15. A análise poderá informar se houve a pega completa da medula óssea do doador no receptor. A isso se denomina quimerismo completo e, quando ainda é possível identificar algum lócus do receptor nas amostras pós-transplante, denomina-se quimerismo misto.

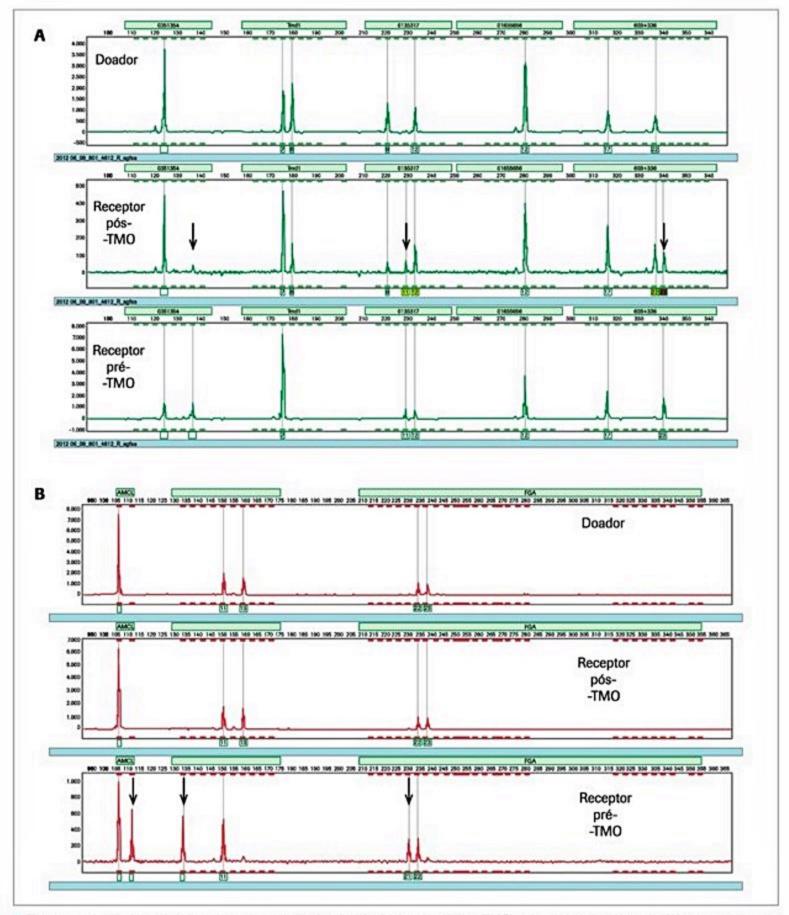


Figura 11. Análise do quimerismo no receptor após o transplante de medula óssea (TMO) de um doador aparentado; (A) as setas mostram que o receptor apresenta os próprios alelos e os alelos do doador, caracterizando assim o quimerismo misto; (B) neste exemplo, as setas mostram que o receptor apresenta somente os alelos do doador, fenômeno denominado quimerismo completo.

Por meio desta técnica é possível calcular a porcentagem de DNA proveniente do doador no receptor e, assim, estimar o grau de pega medular16. Este cálculo é fornecido pelo software QuimerMarker. Se houver quimerismo completo, a porcentagem de DNA do doador no sangue do receptor é de 100%. Nos casos de quimerismo misto, quando se identifica a mistura de DNA do receptor e do doador, é importante determinar a porcentagem de cada um para que sejam tomados diferentes procedimentos terapêuticos na tentativa de salvaguardar o transplante de medula.

Pesquisa de mutações

Atualmente, a pesquisa de mutações no momento do diagnóstico de uma doença onco-hematológica é uma importante ferramenta na determinação do prognóstico da doença, como ocorre nas leucemias mieloides agudas com as mutações dos genes FLT3, NPM1, cKIT e CEBPa.

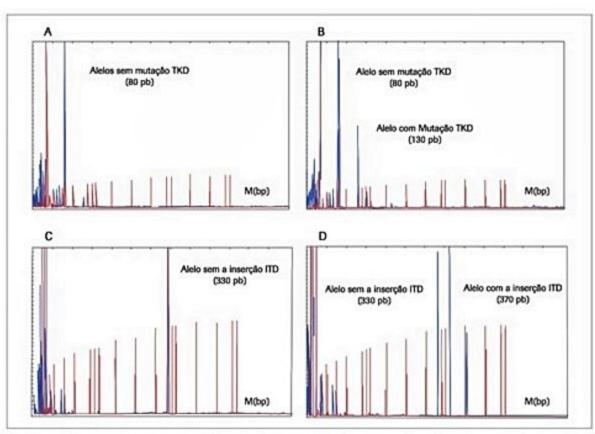
Essas mutações são caracterizadas por inserções ou deleções que alteram o tamanho original e por isso são facilmente detectadas pela análise de fragmentos, pois, desta forma, é possível diferenciar o tamanho do produto de PCR gerado por um genótipo selvagem e/ou mutado. Foram descritas em 35% dos pacientes com leucemia mieloide aguda, principalmente aqueles com citogenética normal e estariam relacionadas com um pior prognóstico neste tipo de leucemia¹⁷.

Clonalidade

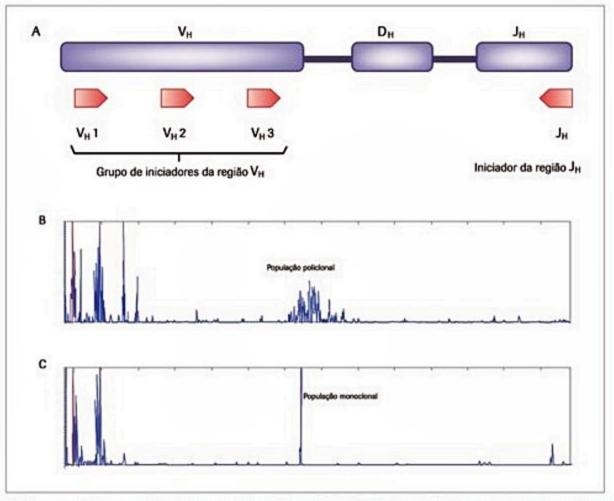
A avaliação de clonalidade é baseada no conhecimento de que as células neoplásicas tenham origem de um clone comum. O estudo de clonalidade é basicamente empregado nas linfoproliferações malignas, que, na maioria das vezes, são originárias da linhagem B (90 a 95%), uma minoria de linhagem T (5 a 7%) e de células natural killer (< 2%).

É importante saber que o estudo de clonalidade tem como objetivo o acompanhamento de portadores de linfoproliferações, principalmente na leucemia linfoide aguda. Desta forma, esta metodologia tem como objetivos a caracterização clonal das recombinações de imunoglobulinas que ocorrem nas células B ou os rearranjos no receptor de células T. Uma vez caracterizadas essas alterações clonais ao diagnóstico, pode-se utilizar esses conhecimentos para detectar uma doença residual mínima, após o término da primeira fase do tratamento quimioterápico, conhecido como fase de indução da remissão medular, ou após a fase de consolidação da remissão. Estas avaliações dependem do protocolo de tratamento institucional.

As técnicas empregadas são a PCR e a eletroforese capilar como já descrito durante o presente capítulo. No serviço do HCFMUSP, é empregada a técnica da PCR denominada multiplex, pela qual empregam vários iniciadores ou primers que abrangem vários segmentos de uma mesma região, no caso a região variável (V_H) da imunoglobulina de cadeia pesada, e um iniciador consenso localizado em uma região conservada do gene, neste caso a região J_H (joining) da mesma cadeia pesada da imunoglobulina (Figura 13A)¹⁸.



■ Figura 12. Análise de fragmentos para o gene FLT3 pela técnica capilar. Representação gráfica do resultado da análise do gene FLT3 para a presença ou não da mutação no domínio de tirosina quinase (TKD) após o produto da PCR ser submetido à digestão com a enzima EcoRV. Na ausência de mutação, (A) a enzima digere os dois alelos resultando no fragmento de 80 pares de base (pb). Em (B), nota-se um fragmento de 130 pb, que é o fragmento que apresenta a mutação devido à falta do sítio de restrição para a enzima EcoRV em um dos alelos. Os gráficos (C) e (D) representam outra anomalia genética que ocorre no gene FLT3, à ausência ou não de inserção de repetições em tandem (C e D, respectivamente). M: marcador de peso molecular em pares de base.



■ Figura 13. (A) Representação esquemática do rearranjo da região variável (V) e juncional (J) da imunoglobulina de cadeia pesada (H) com os três grupos de iniciadores da região V e somente um iniciador da região J; (B) produto da PCR demonstrando população de células policionais para a região VH-JH e em (C) população de células monoclonais para a mesma região.

O que é observado no eletroferograma ao final de uma corrida é o tipo de população presente na amostra, ou seja, população policional (Figura 13B) relacionada com a doença residual mínima e população monocional (Figura 13C) relacionada com a recidiva da doença.

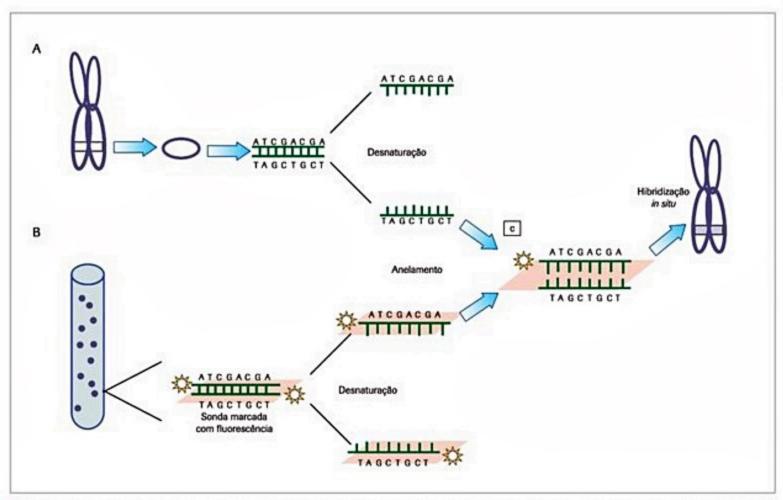
Técnica da hibridização com fluorescência in situ

A técnica da hibridização com fluorescência in situ (FISH) tem como característica a utilização de moléculas de DNA (sondas) fluorescentes que reconhecem porções ou todo o cromossomo. Essa técnica é muito útil na identificação de anormalidades cromossômicas ou no mapeamento de genes que está além da citogenética convencional. As anormalidades podem ser detectadas nos cromossomos em metáfase nos núcleos em interfase. O DNA localizado no cromossomo é inicialmente desnaturado para que ocorra a separação das fitas complementares da dupla hélice do DNA. Posteriormente, é adicionada a sonda marcada com fluorescência que vai se ligar à região complementar situada no cromossomo. O sinal da sonda pode ser visto em um microscópio de fluorescência se houver ou não defeito genético a ser reconhecido (Figura 14).

As sondas FISH são comercialmente disponíveis, mas ainda com preço muito elevado, tornando-as com custo-benefício muito baixo. Estas sondas podem reconhecer diversas anormalidades de vários tipos de leucemias, linfomas e até mesmo algumas doenças mieloproliferativas e mielodisplásicas. A vantagem das sondas FISH sobre a PCR é que são maiores e têm a capacidade de reconhecer quebras cromossômicas que seriam impossíveis de detectar pela PCR. O importante é lembrar que a técnica FISH é aplicável ao diagnóstico ou quando ocorre a recaída, mas inapropriada para detecção de doença residual mínima pós-terapêutica, visto que a sensibilidade é de uma célula em 100 células normais.

Quando solicitar um teste molecular

Para que se possa solicitar um teste molecular para determinada doença onco-hematológica é necessário conhecer se existe alguma anomalia cromossômica que possa resultar em alteração no RNA mensageiro que, por sua vez, resultará em uma proteína com capacidade oncogênica. As alterações mais frequentemente encontradas são as translocações cromossômicas seguidas das deleções. Na Tabela 1, estão as alterações mais frequentemente encontradas e os possíveis testes para a sua detecção.



■ Figura 14. Esquematização da técnica FISH; (A) representa o processo que ocorre na lâmina em que os cromossomos em metáfase estão fixados; (B) tubo com a sonda marcada com florescência que sofre a desnaturação; (C) hibridização da sonda marcada com os cromossomos na lâmina e posterior identificação do sinal em um microscópio de fluorescência; (D) fotografia do resultado da técnica FISH de uma célula em interfase hibridizada com sonda para o cromossomo 8. As setas estão apontando para três sinais positivos nesta célula caracterizando uma trissomia do cromossomo 8.

	Alteração cromossômica	Gene	Teste	
Policitemia vera		JAK2	PCR	
Trombocitemia essencial		JAK2	PCR	
Mielofibrose crônica idiopática		JAK2	PCR	
Leucemia mieloide aguda	t(9:22)(q34;q11)	BCR-ABL	RT-PCR	
	t(8:21)(q22;q22)	AML1-ETO	RT-PCR	
	inv16(p13q22)	CBFB-MYH11	RT-PCR	
	t(15;17)(q22;q21)	PML-RARA	RT-PCR	QRT-PCR
	t(11;var)(q23;var)	MLL	RT-PCR	
Leucemia linfoide aguda - linhagem B	t(4;11)(q21;q23)	HRX-AF4	RT-PCR	
	t(1:19)(q23;13)	E2A-PBX1	RT-PCR	
	t(8;14)(q24;q32)	MYC	RT-PCR	
	t(2;8)(p12;q24)	MYC	RT-PCR	
	t(8;22)(q24;q11)	MYC	RT-PCR	
	t(12;21)(q13;p23)	TEL-AML1	RT-PCR	
	t(11,var)(q23,var)	MLL	RT-PCR	
	t(9:22)(q34;q11)	BCR-ABL	RT-PCR	QRT-PCR
	Rearranjo de imunoglobulinas		PCR	Q-PCR
Leucemia linfoide aguda - linhagem T	t(1;14)(p32;q11)	TAL-1	RT-PCR	

Tabela 1. Testes moleculares mais frequentemente solicitados (continu

	t(8;14)(q24;q32)	MYC	RT-PCR	
	Rearranjo do receptor de células T		PCR	Q-PCR
Leucemia linfocítica crônica	Deleção 17p		FISH	
	Deleção 11q		FISH	
	Trissomia 12		FISH	
	Deleção 13q		FISH	
Leucemia mieloide crônica	t(9:22)(q34;q11)	BCR-ABL	RT-PCR	QRT-PCR
	Isocromossomo 17	P53	FISH	
Mieloma	Deleção 13q		FISH	
	Alteração cromossômica	Gene	Teste	
Mieloma	Deleção 17p		FISH	
	t(11:14)(q13;q32)		FISH	
	(t(4;14)(p16.3;q32)		FISH	
	t(14;16)(q32;q23)		FISH	
Linfomas				
Burkitt	t(8;14)(q24;q32)	MYC	RT-PCR	
Manto	t(11:14)(q13;q32)		FISH	
Folicular	t(14;18)(q32;q21)	BCL-2	RT-PCR	

PCR: reação da polimerase em cadeia (teste realizada com DNA; RT-PCR: transcriptase reversa e reação da polimerase em cadeia (teste realizado com RNA); QRT-PCR: RT-PCR quantitativo; Q-PCR: PCR quantitativo.

Considerações finais

O avanço das técnicas moleculares nas doenças onco-hematológicas ainda não é algo familiar a grande
número de clínicos ou até mesmo patologistas, que não
estão habituados com esses testes. Assim sendo, a interpretação de forma errônea destes pode, de alguma forma, induzir a conclusões equivocadas. Para evitar estes
problemas, clínicos devem adquirir conhecimentos sobre os testes moleculares e ter cuidados em como interpretar esses resultados. Como a maioria destes testes
ainda não é oferecida rotineiramente, o médico deverá
solicitar o consentimento do paciente para a realização
e explicar de forma clara com linguagem apropriada os
possíveis resultados, positivos, negativos ou até mesmo
inconclusivos que poderão advir.

Referências bibliográficas

- Macintyre EA, Delabess E. Molecular approaches to the diagnosis and evaluation of lymphoid malignancies. Semin Hematol. 1999;36(4):373-89.
- Sen F, Vega F, Medeiros L. Molecular genetic methods in the diagnosis of hematologic neoplasms. Semin Diagn Pathol. 2002;19(2):72-93.
- Southern E. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. J Mol Biol. 1975;98(3):503-17.
- 4. Southern E. Southern blotting. Nat Protoc. 2006;1(2):518-25.
- Heisterkamp N, Stam K, Groffen J, de Klein A, Grosveld G. Structural organization of the bcr gene and its role in the Ph' translocation. Nature. 1985;315(6022):758-61.

- Saiki R, Gelfand D, Stoffel S, Scharf S, Higuchi R, Horn G, et al. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. Science. 1988;239(4839):487-91.
- Mullis K, Faloona F. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. Methods Enzymol. 1987;155:335-50.
- Hughes TP, Morgan GJ, Martiat P, Goldman JM. Detection of residual leukemia after bone marrow transplant for chronic myeloid leukemia: role of polymerase chain reaction in predicting relapse. Blood. 1991;77(4):874-8.
- Lee MS, Kantarjian H, Talpaz M, Freireich EJ, Deisseroth A, Trujillo JM, Stass SA. Detection of minimal residual disease by polymerase chain reaction in Philadelphia chromosome-positive hronic myelogenous leukemia following interferon therapy. Blood. 1992;79(8):1920-3.
- Higuchi R, Dollinger G, Walsh P, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. Biotechnology. 1992;10(4):413-7.
- Kubista M, Andrade J, Bengtsson M, Forootan A, Jonák J, Lind K, et al. The realtime polymerase chain reaction. Mol Aspects Med 2006;27(2-3):95-125.
- Bustin S. Absolute quantification of mRNA using real-time reverse transcription polymerase chain reaction assays. J Mol Endocrinol. 2000;25(2):169-93.
- Bustin S. Quantification of mRNA using real-time reverse transcription PCR (RT-PCR): trends and problems. J Mol Endocrinol. 2002;29(1):23-39.
- Hearne CM, Ghosh S, Todd JA. Microsatellites for linkage analysis of genetic traits. Trends Genet. 1992;8(8):288-94.
- Grubic Z, Stingl K, Cecuk Jelicic E, Zunec R, Kastelan A, Serventi Seiwerth R, et al. Repetitive DNA polymorphisms in following chimerism after allogeneic bone marrow transplantation. Clin Transplant. 2005;19(5):586-90.
- Schichman S, Lin P, Gilbrech L, Gray P, Wilson C, Sawyer J. Bone marrow transplant engraftment analysis with loss of an informative allele. J Mol Diagn. 2002;4(4):230-2.
- Thiede C, Steudel C, Mohr B, Schaich M, Schäkel U, Platzbecker U, et al. Analysis of FLT3 activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. Blood. 2002;99(12):4326-35.
- van Dongen J, Langerak A, Bruggemann M, Evans P, Hummel M, Lavender F, et al. Design and suandardization of PCR primers and protocolos for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. Leukemia. 2003;17(12):2257-317.

3

Farmacogenética nas Doenças Hematológicas

Sergio Paulo Bydlowski Débora Levy

SUMÁRIO

Introdução e definições, 15

Principais genes envolvidos, 16

Uridina difosfato glucuronosiltransferase, 16

Glutationa-S-transferase, 16

N-acetiltransferases, 16

Transportadores de membrana, 16

Principais focos de estudos da farmacogenética na hematologia, 17

Onco-hematologia, 18

Anemia de Fanconi, 20

Porfirias, 20

Varfarina, 20

Considerações finais, 21

Referências bibliográficas, 21

Introdução e definições

A farmacogenética e a farmacogenômica estão associadas às características dos indivíduos e das populações com base em respostas biológicas ao tratamento com fármacos, pretendendo prever a eficácia e a toxicidade em relação às influências dos fatores genéticos. São dois termos geralmente utilizados como sinônimos, embora haja diferença em seus significados.

A farmacogenômica refere-se ao estudo dos diversos efeitos dos fármacos em relação às variações de múltiplos genes, ou até em relação ao genoma em geral, e suas mútuas interações; portanto, lida com vias biológicas muito complexas. Esse termo surgiu no final dos anos 1990 e está associado à aplicação da genômica na descoberta de fármacos.

A farmacogenética é o estudo da variação da resposta de indivíduos aos fármacos, em relação às diversidades (polimorfismos ou mutações) de um único gene individual. Mesmo que as diferenças individuais de resposta ao fármaco possam ser resultantes de idade, sexo, doença ou interação de drogas, fatores genéticos também as influenciam. Foi Arno Motulski, nos anos 1950, quem primeiramente propôs que a herança de fatores adquiridos poderia explicar as diferenças individuais na eficácia dos fármacos e na ocorrência de efeitos colaterais. Em seu sentido estrito, a farmacogenética estuda as variações genéticas que alteram a habilidade do organismo no que diz respeito a absorver, transportar, metabolizar ou excretar fármacos ou seus metabólitos. A promessa da farmacogenética reside no potencial para identificar o melhor fármaco e a melhor dose para cada paciente; tem sido sugerida como a área da genética com maior potencial para rapidamente oferecer beneficios à saúde pública.

Assim, a farmacogenômica/farmacogenética está emergindo como uma área interdisciplinar, compreendendo diferentes especialidades, tais como medicina, informática, biologia molecular e celular, genômica, epidemiologia e farmacologia. Suas aplicações potenciais compreendem tanto a pesquisa, visando à descoberta de fármacos melhores e à determinação dos mecanismos da doença, quanto o desenvolvimento desses fármacos, melhorando a sua eficácia e segurança, com reflexos na aplicação clínica.

A farmacogenética, pelas novas tecnologias genômicas, melhorará enormemente a precisão na avaliação de risco de determinado fármaco, identificando subpopulações sensíveis e, por fim, permitindo a criação de um perfil de risco para cada indivíduo, com base em sua composição genética, determinando, inclusive, potenciais reações tóxicas a fármacos, que sejam características do indivíduo. É o que vem sendo denominada "medicina personalizada" ou "medicina de precisão".

A medicina personalizada foi definida recentemente como a utilização da informação acerca da constituição genética de uma pessoa para determinar estratégias para a detecção, o tratamento ou a prevenção de doença. Assim, na terapêutica personalizada, a avaliação da informação genética específica de cada paciente é essencial. Sem dúvida, outra área de atuação será na possível reclassificação nosológica de várias doenças.

As respostas diferenciais a um mesmo fármaco em diferentes pacientes é uma experiência clínica comum. Além de diversos fatores que possam influenciar a ação de um fármaco, como dieta seguida ou distúrbios gastrintestinais, os genéticos têm importância, apesar de ainda pouco conhecidos. A eficácia de qualquer tratamento

sistêmico é determinada pelas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos que estão sendo utilizados, e esses são fundamentalmente determinados pela composição genética do indivíduo e pelo acúmulo de mutações presentes no genoma de uma célula em particular. Todas as áreas do metabolismo de fármacos podem ser influenciadas por fatores genéticos: absorção, ligação, interação fármaco-célula, metabolismo enzimático, conjugação e excreção. Após a administração do fármaco, ele é absorvido e distribuído; no seu sítio de ação interagirá com alvos (tais como receptores e enzimas), será metabolizado e, então, excretado. O metabolismo geralmente converte fármacos a metabólitos que são mais hidrossolúveis e, assim, mais facilmente excretados; pode também converter pró-drogas em compostos terapeuticamente ativos ou resultar na formação de metabólitos tóxicos. Classificam-se as vias de metabolismo dos fármacos em reações de fase I, que incluem os processos de oxidação, redução e hidrólise, e em reações de fase II, que englobam fundamentalmente as reações de conjugação (acetilação, glucoronidação, sulfatação e metilação). Virtualmente, todas essas vias de metabolismo de fármacos podem eventualmente apresentar variações genética, os polimorfismos, que são fatores de crescente importância. Essas variações genéticas, incluindo os SNP (single nucleotide polymorphisms), existem nos genes das enzimas relacionados ao metabolismo de fármacos, e alterações nesse metabolismo, modificando eficácia e toxicidade, podem ocorrer devido a essas variantes, sendo clinicamente significativas.

Principais genes envolvidos

As enzimas do citocromo P450 (CYP), uma superfamília de enzimas microssomais, são as mais importantes na fase I do metabolismo de fármacos. Elas compreendem uma grande família de enzimas relacionadas, porém distintas, que diferem entre si na sequência de aminoácidos, na regulação por agentes indutores e inibidores e na especificidade das reações que catalisam. Elas são expressas em vários tecidos, mas apresentam maior atividade no figado, estando envolvidas na fase I do metabolismo hepático, ou seja, atuam no metabolismo oxidativo de vários substratos endógenos e em mais de 90% de todos os fármacos. O polimorfismo genético dessas enzimas pode resultar em diferenças na farmacocinética e nos efeitos terapêuticos dos fármacos metabolizados por elas. Muitos fármacos usados na oncologia são metabolizados pelas enzimas da família CYP.

A fase II do metabolismo de fármacos é realizada por enzimas que conjugam substâncias ao substrato de modo a torná-lo mais solúvel em água, permitindo sua eliminação pelo rim ou pelo fígado. As principais reações são de acetilação, glucuronidação, sulfatação e metilação. Algumas destas enzimas de importância na farmacogenética são: uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT), glutationa-S-transferase (GST), arilamina-N-acetiltransferase (NAT), NADH quinona oxidase (NQO) e a paraoxonase (PON).

Uridina difosfato glucuronosiltransferase

As UGT são enzimas de membrana que catalisam a conjugação do ácido glicurônico. Assim, a polaridade da molécula conjugada é aumentada, facilitando a eliminação do novo produto na bile ou na urina. Uma série de substratos é metabolizada pelas enzimas UGT, que são responsáveis por 35% de todas as reações de conjugação em fármacos. Embora sejam predominantemente expressas no fígado, as UGT também são expressas em vários outros tecidos, incluindo rins, cérebro, placenta, mama, próstata, útero, mucosa nasal, trato gastrintestinal, células brancas do sangue e da pele. A família do gene UGT codifica mais de 30 isoformas de UGT, classificadas em duas famílias de proteínas, UGT1 e UGT2. A família do gene UGT1 está localizada no cromossomo 2q37, e a família UGT2, no cromossomo 4.

Glutationa-S-transferase

A GST é uma família de enzimas envolvidas na detoxificação de vários fármacos, inclusive os quimioterápicos, pela conjugação de glutationa a moléculas eletrofílicas e produtos oxidativos. As GST foram divididas em quatro classes de enzimas citosólicas: GSTA, GSTM, GSTP e GSTT, e uma enzima microssomal com mais subdivisões. Existem também seis principais subclasses de GST: GST-alfa, GST-eta, GST-mi, GST-ômega, GST-teta e GSTheta. Várias dessas subclasses têm sido vinculadas a risco aumentado de câncer e mecanismos de resistência à droga. Polimorfismos dos genes GSTM1, GSTT1 e GSTP1 têm sido associados a várias malignidades, incluindo as leucemias e os linfomas Hodgkin.

N-acetiltransferases

As NAT são responsáveis pela acetilação dos grupos amino, hidroxil e sulfidril de vários compostos, incluindo grande número de carcinógenos. O gene NAT localiza-se no cromossomo 8q22, compreendendo dois genes funcionais (NAT1 e NAT2) e um pseudogene (NATP). Sabe-se que o NAT2 é responsável pela variação interindividual na taxa de acetilação, e vários alelos têm sido descritos. Os alelos mais frequentes de NAT2 são o NAT2*4 (fast allele) e outros cinco alelos NAT2*5A, *5B, *5C, *6 e *7 (slow allele). A presença de pelo menos um alelo não mutado confere o fenótipo acetilador rápido, enquanto dois alelos mutados são necessários para o fenótipo acetilador lento.

Transportadores de membrana

Recentes estudos indicaram que o transporte de drogas pode afetar o influxo e o efluxo celular, um fato especialmente relevante na terapia do câncer. A interação entre as drogas quimioterápicas e os transportadores nas células e nos tecidos também tem relação essencial com a eficácia da terapia. Uma das principais famílias de proteínas transportadoras de membrana que influencia a farmacocinética das drogas é a ATP-binding cassette (ABC). Essas proteínas são codificadas por uma grande família de genes, e, até o momento, 49 diferentes genes, agrupados em sete subfamílias (ABCA a ABCG), com base nas sequências homólogas, foram identificados no genoma humano.

Os transportadores ABC são responsáveis pelo transporte de diversos substratos através das membranas contra o gradiente de concentração e com hidrólise de ATP. O principal papel fisiológico desses transportadores de membrana é a proteção às células normais e aos tecidos contra toxinas do meio ambiente; assim, também afetam a concentração celular dos fármacos antineoplásicos nas células tumorais e, consequentemente, a eficácia e a toxicidade da terapia.

Por também serem expressas no trato gastrintestinal, no figado e nos rins, podem afetar tanto a absorção quanto a eliminação dos fármacos. Estando os transportadores ABC frequentemente associados com a diminuição da concentração intracelular de quimioterápicos, apresentam importante papel na mediação da quimiossensibilidade e na resistência das células tumorais.

A resistência a múltiplas drogas (MDR) é frequentemente observada em cânceres humanos. Umas das primeiras características observadas no fenótipo MDR de células cancerosas é a resistência cruzada a fármacos que não apresentam relação estrutural ou funcional. Também foi observado que células que apresentam o fenótipo de resistência a múltiplas drogas apresentavam aumento na expressão da glicoproteína P (Pgp). A Pgp pertence à subfamília ABCB da superfamília ABC, que compreende proteínas que transportam ampla variedade de substratos, tais como açúcares, aminoácidos, peptídeos, íons inorgânicos, além de diversos compostos hidrofóbicos e metabólicos. Diversos estudos mostraram que a Pgp age sobre grande quantidade de substratos que apresentam como característica comum apenas o fato de serem, em geral, lipofílicos e anfipáticos.

São conhecidas várias isoformas da Pgp, classificadas em classes I, II e III. As classes I e II estão relacionadas com a resistência a múltiplas drogas, enquanto a classe III está envolvida no transporte de fosfolipídeos. Em humanos são descritas duas isoformas, MDR1 (classe I) e MDR3 (classe III) codificadas, respectivamente, pelos genes ABCB1 e ABCB4. Embora tenha sido inicialmente detectada em células tumorais, a Pgp é também expressa em células de tecidos normais.

No trato gastrintestinal, a primeira barreira de defesa do corpo contra a exposição oral a drogas e toxinas, a Pgp, apresenta gradiente de expressão crescente do estômago em direção ao duodeno e está presente na membrana apical do epitélio. Os hepatócitos apresentam a Pgp na superfície canalicular apical e propõe-se que faça a excreção para a bile de xenobióticos que não tenham sido eliminados no intestino. Nos rins, a Pgp é encontrada na superfície apical das células epiteliais dos túbulos proximais, onde medeia a exportação de xenobióticos do sangue para a urina. A atividade da Pgp no fígado e nos rins parece estar relacionada à eliminação desses, enquanto no intestino reduz a absorção das mesmas, além de possivelmente prevenir o acúmulo de bactérias e seus produtos. No pulmão, a Pgp está localizada na superfície apical do epitélio dos brônquios e bronquíolos e, também, em macrófagos alveolares. Na placenta, a Pgp é expressa em níveis relativamente altos na borda do sinciciotrofoblasto. Nestes dois últimos tecidos, e também nas barreiras hematoencefálica, hematocerebroespinhal e hematotesticular, a Pgp atua na proteção contra xenobióticos, reduzindo a exposição da célula e tecidos a substâncias potencialmente tóxicas.

Células do sistema imunológico também expressam Pgp, e diversos dados sugerem um papel importante dessa proteína na resposta imunológica, apesar de ainda serem necessárias investigações mais profundas para elucidar em quais processos imunológicos e de que forma a Pgp estaria envolvida.

Uma vez que a Pgp é um transportador envolvido na eliminação e na absorção de amplo espectro de fármacos, variações em sua atividade ou em sua expressão podem afetar a farmacocinética de medicamentos, reduzindo ou aumentando a biodisponibilidade. A expressão e a função dessas proteínas exibem ampla variabilidade interindividual. Variantes hereditárias (polimorfismos e mutações) nos genes de transporte têm sido descritos como importantes agentes na diversidade de respostas aos fármacos. Numerosos polimorfismos genéticos têm sido identificados, a maioria sendo polimorfismos de nucleo-tídeo único (SNP).

Principais focos de estudos da farmacogenética na hematologia

A variação farmacogenética na resposta aos fármacos tem sido reconhecida mais comumente para aqueles
com baixo índice terapêutico – fármacos cuja diferença
entre as doses tóxica e terapêutica é relativamente pequena. Quando os fármacos são testados em uma população
em condições controladas, três diferentes efeitos podem
ser observados: reação idiossincrática, variação contínua
e variação descontínua. Quando a ação do fármaco obedece a um padrão de variação descontínua, existem várias respostas que podem ser estudadas para a identificação de um genótipo específico: efeito anormalmente
prolongado, sensibilidade aumentada, resposta diminuída e efeito direto do fármaco no genótipo.

Algumas das causas dessas respostas podem ser os genes modificadores, variações de um gene que modula a expressão fenotípica de outro gene (alvo). As variações de um gene podem dividir os alelos em três classes: aquelas que podem aumentar o risco da doença em carreadores deste alelo (alelo de suscetibilidade); aquelas que não aumentam nem diminuem o risco da doença (alelo neutro) e, finalmente, o alelo que pode diminuir o risco da doença (alelo protetor). A ação de genes modificadores e alelos protetores pode envolver funções biológicas essenciais e aspectos clinicamente importantes da doença, ou podem influenciar efeitos fenotípicos que não são clinicamente relevantes. Eles podem modular a penetrância (a frequência de indivíduos com a doença entre os que compartilham o genótipo da doença), a dominância (se heterozigotos são afetados), a expressividade (a gravidade do fenótipo em indivíduos afetados) e a pleiotropia (os vários fenótipos e as características clínicas encontrados nos indivíduos afetados).

Um único gene modificador com fortes efeitos é suficiente para modificar um sistema biológico complexo de um estado fenotípico para outro. A heterogeneidade genética e fenotípica entre populações é um importante atributo tanto para a doença como para os genes modificadores. Para traços genéticos simples, a segregação dos genes-alvo e dos efeitos modificadores pode ser facilmente rastreada na população e nos cruzamentos segregacionais. Contudo, a detecção de genes modificadores de características multigênicas é difícil.

Genes modificadores e alelos protetores não somente dão pistas para novas formas de tratar uma doença, mas também na descoberta de novos fármacos. A eficácia é prontamente observada, pois o modificador é detectado como o resultado de sua habilidade em suprimir a doença e suas complicações, avaliadas em indivíduos que apresentam o risco genético, mas que apesar de tudo permanecem sadios.

Onco-hematologia

A terapia onco-hematológica é complexa e envolve muitos fármacos. A variabilidade no resultado final é dependente de muitos fatores envolvidos, incluindo as características da célula maligna, das funções hepáticas e renais, da dieta, da conformidade com a terapia e do protocolo terapêutico utilizado. Todas essas variantes são importantes em maior ou menor grau na análise de um caso individual. Entender a resposta variada aos fármacos é particularmente importante no campo da onco-hematologia, pois falhas em se obter a cura ou o controle da doença geralmente resultam em morte; comumente, os fármacos apresentam índice terapêutico limitado, e a toxicidade pode ser grave (uma frequência significativa de morte causada pela toxicidade da droga é uma característica de boa parte dos protocolos para leucemia mieloide aguda [LMA], p. ex.).

Leucemias

Estudos abrangendo o genoma incluem a comparação da expressão gênica por microarranjos, em tecidos que sejam sensíveis e resistentes a uma droga em particular ou a uma combinação de drogas. Esses estudos têm sido utilizados para comparar a expressão gênica in vitro em células leucêmicas de indivíduos resistentes ou sensíveis ao tratamento de vários fármacos, como prednisolona, vincristina, asparaginase ou daunorrubicina, e foi possível identificar 124 genes que apresentavam expressão diferencial relacionada com o fenótipo, acreditava-se anteriormente que apenas três deles eram importantes. Para exemplificar como diagnósticos genéticos vão impactar especificamente o desenvolvimento de fármacos, serão discutidos dois deles, dirigidos à oncologia – gefitinibe e dasatinibe.

A utilização da informação genética para a medicina personalizada tem feito grandes progressos no campo da onco-hematologia. A LMC, causada pelo cromossomo Filadélfia (Ph⁺), uma translocação 9:22 que origina a mutação BCR-ABL, é uma das mais bem-sucedidas aplicações da medicina personalizada até o momento, com o uso de mesilato de imatinibe. A mutação resulta no ganho de função. A inibição de uma função é tecnicamente mais fácil de ser obtida com intervenção farmacológica do que a restauração ou a substituição de uma função.

Logo após o desenvolvimento e o lançamento do imatinibe para tratamento de LMC, um subgrupo de pacientes começou a desenvolver resistência à terapia. Os mecanismos genéticos dessa resistência foram logo caracterizados, e sua identificação permitiu a avaliação pré-clínica da geração seguinte de inibidores BCR-ABL, inclusive do dasatinibe, que produziu uma resposta hematológica completa (88%) em pacientes com LMC na fase crônica que eram resistentes ou intolerantes ao imatinibe.

O rápido desenvolvimento do dasatinibe demonstra a importância estratégica da utilização da informação obtida com a farmacogenômica/farmacogenética. Por outro lado, existe uma mutação pontual (T315I) em que tanto o imatinibe quanto o dasatinibe não atuam. Sendo assim, os médicos podem avaliar a presença dessa mutação em pacientes resistentes ao imatinibe antes de iniciar o tratamento com o dasatinibe. O dasatinibe é extensamente metabolizado pela CYP3A4.

Existe uma controvérsia em relação a diferenças raciais estarem associadas às características farmacogenéticas. Foi observado que crianças negras com LMA tratadas com quimioterapia apresentavam taxa de sobrevivência menor quando comparadas com crianças brancas com o mesmo quadro clínico e que essa sobrevida menor devia--se à alta taxa de recaída nas crianças negras que receberam citarabina como quimioterapia de consolidação. Os mecanismos genéticos dessa resposta diferencial ainda estão sendo estudados, focando principalmente em polimorfismos e diferentes frequências alélicas em indivíduos de diferentes grupos étnicos. Também na LMA o genótipo GSTT1 null tem sido associado com diminuição da resposta à primeira indução de quimioterapia, com diminuição da sobrevida livre de progressão e da sobrevida geral e, portanto, a resultado pior do tratamento.

As proteínas heat shock (Hsp) são superexpressas em grande variedade de cânceres humanos e estão envolvidas na proliferação de células tumorais, diferenciação, invasão, metástase, morte e no reconhecimento pelo sistema imune. O aumento na expressão de Hsp pode também indicar a resposta ao tratamento anticâncer. Hsp27 indica resposta fraca ao tratamento quimioterápico de pacientes com leucemia aguda. Nesses pacientes, também foi observada diminuição na expressão de Hsp70 e aumento

na expressão de Hsp90. As Hsp60, 70 e 90 mostraram ser expressas em níveis aumentados em LMA quando comparadas com a LMC. As Hsp podem atuar de diferentes formas na progressão tumoral e na resposta terapêutica.

Embora não sejam informativas de diagnóstico, são biomarcadores efetivos para carcinogênese em alguns tecidos e sinalizam o grau de diferenciação e agressividade de certos cânceres. A implicação de Hsp na progressão tumoral e na resposta terapêutica propiciou o direcionamento na terapia por duas estratégias principais: (1) modificação farmacológica da expressão de Hsp ou atividade molecular de caperonas; e (2) utilização de Hsp como adjuvantes para apresentar ao sistema imune antígenos tumorais.

O prognóstico da leucemia linfocítica aguda (LLA) em crianças é significativamente melhor que na LLA de adultos. Algumas das diferenças prognósticas podem estar relacionadas com a melhor tolerância das crianças a uma dose intensiva de quimioterapia, e diferenças no perfil farmacogenético. Crianças com menos de 1 ano, que também apresentam mau prognóstico, frequentemente possuem anormalidades no gene MLL.

Casos de LLA que apresentam o cromossomo Filadélfia, de mau prognóstico, ocorre em 25% dos adultos e somente em 2% das crianças. Nas crianças, a translocação crítica, t(12:21), é identificada citogeneticamente em apenas 2% dos casos, mas, molecularmente, pela identificação da anormalidade correspondente TEL-AML1, pode ser detectada em 25% dos casos. Crianças com TEL-AML1 possuem excelente prognóstico com taxa de sobrevida sem eventos de 90% comparados com 60% dos outros casos de LLA em crianças. Nos adultos com LLA, esta translocação ou o TEL-AML1 é encontrado somente em 2% dos casos.

Finalmente, a LLA hiperdiploide, um grupo com prognóstico citogenético favorável, pode ser observado em 20 a 30% dos casos de LLA em crianças, mas somente em 2% dos casos em adultos.

A farmacogenética na onco-hematologia identificou respostas diversas para um fármaco no tratamento da leucemia, a 6-mercaptopurina (6-MP), em 1980, e um polimorfismo no gene da tiopurina S-metiltransferase (TPMT) permanece como um dos exemplos mais bem entendido da variação farmacogenética. Fármacos cujo princípio ativo é a tiopurina são imunossupressores utilizados no tratamento de leucemias, doenças autoimunes e em pacientes com risco de rejeição a transplantes. Podem levar a quadro de toxicidade aguda, levando a níveis perigosos de mielossupressão, um efeito colateral potencialmente fatal. Porém, como esses fármacos não estão mais submetidos a patentes, há pouco incentivo para que as empresas farmacêuticas desenvolvam testes para avaliar o uso seguro. Estudos clínicos demonstraram muito claramente que polimorfismos da TPMT podem prever a toxicidade da 6-MP e as consequências da terapia. O modo de ação proposto para o 6-MP é que concentrações maiores da droga levam ao acúmulo intracelular dos metabólitos metilados do 6-MP, com inibição de novo da síntese de purinas e bloqueio do ciclo celular de blastos na leucemia.

Crianças com LLA com atividade de TPMT intermediária ou ausente apresentam risco maior de desenvolver um quadro de mielossupressão quando tratadas com doses padrões de 6-MP. Pacientes com baixa atividade de TPMT apresentam risco aumentado de cânceres secundários, estando associado também com níveis aumentados de citotoxicidade pelo nucleotídeo 6-tioguanina (6-TGN) e reduzida taxa de recaída. Crianças com concentrações de 6-TGN abaixo da média possuem atividade de TPMT alta e taxa maior de recaída subsequente.

Linfoma não Hodgkin

A liberação sistêmica de fator de necrose tumoral (TNF) e linfotoxina-alfa (LTlf-alfa) contribui para a gravidade do linfoma não Hodgkin. Sabe-se que pacientes com linfomas malignos apresentam alta concentração de interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6) circulante e que níveis plasmáticos altos de TNF estão associados com mal prognóstico da doença. Muitos estudos mostram que a produção excessiva de TNF influencia na condição do paciente, incluindo perda de peso, modificação da resposta imune e anemia, alterando a capacidade de tolerar a doença e seu tratamento. Ainda, estudos mostram que é possível que o TNF exerça um papel promovendo o crescimento de determinadas células linfoides.

Uma extensa análise dos haplótipos, derivados de polimorfismos nos genes de TNF e LT-alfa, mostrou a presença de pelo menos dois alelos que constituem fator de risco para o fracasso no tratamento da doença, diminuição da sobrevida livre de progressão e na sobrevida como um todo. Foi observado que pacientes com o alelo TNF-2, que é raro, apresentavam, no momento do diagnóstico, altos níveis plasmáticos de TNF devido ao aumento na expressão gênica, e que a presença de pelo menos dois alelos TNF ou LT-alfa altamente expressos constituem risco independente para o fracasso no tratamento inicial, influenciando diretamente no curso clínico da doença. Esses resultados foram mais significativos em um subgrupo de pacientes que apresentava linfoma difuso de células grandes. Observou-se ainda que tanto o TNF como o LT-alfa foram capazes de ativar o fator de transcrição NF-kB que, por sua vez, perpetua a produção de ambos de maneira autócrina. A elevação da produção de TNF e LT-alfa aumenta o risco de sintomas sistêmicos, como anemia, hipoalbuminemia, caquexia, entre outros. Todas essas condições adversas diminuem a capacidade de o paciente suportar o tratamento e, consequentemente, levam a mau prognóstico. Esses dados mostram que a suscetibilidade genética para a produção aumentada de TNF contribui para o curso clínico de linfomas e pode também ser útil no direcionamento para novas modalidades de tratamento, como a imunomodulação e os inibidores de TNF.

Mieloma múltiplo

As células de mieloma múltiplo (MM) são dotadas de grande variedade de mecanismos antiapoptóticos, que contribuem para a resistência à quimioterapia, levando a maioria dos pacientes ao óbito. Um estudo comparativo da expressão gênica de células obtidas de doadores e pacientes permitiu a classificação dos subtipos de MM em quatro grupos. As diferenças na expressão gênica estão relacionadas principalmente ao controle de ciclo celular e aos genes de metabolismo de DNA. O subtipo MM4 apresenta mais anormalidades citogenéticas, níveis séricos de beta-2 microglobulina e creatinina elevados e deleção no cromossomo 13, que foi recentemente identificada como uma entidade clínica distinta com prognóstico grave, sendo todas essas variáveis importantes e associadas a mau prognóstico. O conhecimento da genética molecular do subgrupo MM4 pode fornecer indícios da biologia e, assim, auxiliar na busca de intervenções terapêuticas mais apropriadas. Um dos genes mais significativamente alterados é o da timidilato sintetase (TYMS) que tem função na via biossintética das pirimidinas e está associado à resistência ao quimioterápico fluoropirimidina. MM4 também apresenta expressão aumentada do gene CAAX farnesiltransferase (FTNA). A possível introdução de inibidores de farnesiltransferase pode ser eficiente no tratamento desses pacientes.

Há ainda aumento na expressão de dois genes que participam da via proteassoma, POH1 e UBL1. A expressão aumentada do POH1 confere resistência a fármacos por um mecanismo independente da P-glicoproteína. A progressão do MM como um tumor hipoproliferativo está associada a um defeito na morte celular programada e não a um processo de replicação celular rápida. O aumento na expressão dos genes proibitina (PHB) e quiescina Q6 (QSCN6) pode ser responsável pelos baixos índices de proliferação observados no MM. Sendo assim, acredita-se que se esses genes possam ser terapeuticamente inibidos; o resultado seria o aumento na proliferação celular com células de MM mais suscetíveis a agentes quimioterápicos que atuam no ciclo celular.

Anemia de Fanconi

A anemia de Fanconi (FA) é regulada por uma família gênica com pelo menos 12 genes envolvidos. Mutações bialélicas desses genes causam a anemia de Fanconi, uma doença recessiva rara, que leva a anormalidades esqueléticas congênitas, insuficiência de medula óssea progressiva e aumento no risco de câncer. Os genes FA estão envolvidos no controle da regulação do ciclo celular, reparo do DNA e manutenção do genoma, características que diferenciam uma célula maligna de uma célula normal, o que faz desses genes candidatos a estudos farmacogenômicos/farmacogenéticos.

Porfirias

As porfirias são um grupo de doenças metabólicas, relacionadas à biossíntese do grupo heme, que podem ser herdadas ou adquiridas, em que a produção elevada de precursores do grupo heme está associada com as carac-

terísticas clínicas. As enzimas CYP participam do metabolismo de alguns fármacos porfirinogênicos, levando à desregulação da biossíntese do heme, podendo assim participar da patogenia da porfiria. Considerando que alguns fármacos metabolizados pela CYP2D6 não são recomendados a pacientes com porfiria, polimorfismos herdados no gene dessa isoforma podem ser determinantes significativos na variação individual dos sintomas agudos. Atualmente se sabe que polimorfismos na isoforma CYP2D6 causam variabilidade interindividual na resposta a fármacos, influenciando o tratamento de diversas doenças. No caso das porfirias, a genotipagem do CYP2D pode ser um bom método para melhorar a eficácia dos fármacos e personalizar o tratamento.

Varfarina

Na utilização de anticoagulantes orais para o tratamento de pacientes com trombose, a farmacogenômica/ farmacogenética está evoluindo muito. A varfarina é um anticoagulante oral comumente indicado para o tratamento de várias complicações envolvendo fenômenos trombóticos, como a trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar.

O alvo da varfarina é a enzima vitamina K epóxido redutase. A sua utilização é dificultada pela grande variação individual na dose, a pequena faixa terapêutica e o risco de hemorragias graves. A varfarina é uma mistura dos enantiômeros S e R, sendo a forma S 3 a 5 vezes mais potente que a forma R. Existem pelo menos 29 genes envolvidos nas vias que interagem com a varfarina. Os principais são os polimorfismos dos genes CYP2C9 e VKORC1, que exercem efeitos mais significativos. A isoforma CYP2C9 é a responsável pelo metabolismo hepático da (S)-varfarina. Polimorfismos nesse gene diminuem a depuração da varfarina, aumentando a vida-média. As variantes alélicas *2 e *3 resultam em requerimentos de dosagem menores, maior risco de sangramento nas dosagens de início e manutenção e maior tempo para atingir níveis estáveis. Muitos algoritmos para a dosagem de varfarina têm sido desenvolvidos para melhorar o início da utilização como agente terapêutico. Esses não são largamente utilizados, pois necessitam da mensuração diária do INR (taxa internacional de normalidade terapêutica) para o ajuste da dose. Sendo assim, o usual é a dose de varfarina ser determinada por "tentativa e erro". Um algoritmo farmacogenético para a varfarina deve incorporar fatores farmacocinéticos, incluindo a genotipagem de CYP2C9, idade, interações da varfarina com outros fármacos e área da superfície corpórea. Para melhorar o poder preditivo desse modelo, fatores farmacodinâmicos como polimorfismo nos fatores de coagulação e dos alvos da varfarina precisam ser adicionados. Sabe-se que mutação nos fatores II, VII e na gama-glutamil carboxilase pode afetar a sensibilidade à varfarina. A incorporação desses dados à análise pode melhorar bastante a precisão das doses de varfarina a serem utilizadas.

Muitos SNP de subunidade 1 do gene VKORC1 foram descritos. As mutações levam à síntese de uma proteína que é mais sensível ou mais resistente à inibição da vitamina K epóxido redutase pela varfarina, afetando a dosagem inicial ou de manutenção de INR.

Considerações finais

A farmacogenômica e a farmacogenética provavelmente não explicarão todas as diferenças em relação às reações individuais de cada paciente aos fármacos. Porém, poderão certamente melhorar ainda mais a habilidade do médico no tocante à exatidão da prescrição. No momento em que o conhecimento farmacogenético de determinado medicamento estiver completo, aplicações clínicas importantes, que se resumem no conceito de terapia individualizada, serão possíveis: seleção do melhor fármaco e da melhor dose para cada paciente, pelo perfil genético, com consequente redução dos efeitos colaterais.

Referências bibliográficas

- Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics Drug disposition, drug targets, and side effects. New Engl J Med. 2003;348:538-49.
- Gandara E, Wells PS. Will there be a role for genotyping in warfarin therapy? Curr Opin Hematol. 2010;17:439-43.
- Huezo-Diaz P, Uppugunduri CRS, Tyagi AK, Krajinovic M, Ansari M. Pharmacogenetic aspects of drug metabolizing enzymes in busulfan based conditioning prior to allogenic hematopoietic stem cell transplantation in children. Curr Drug Metab. 2014;15:251-64.
- Kalow W. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: origin, status, and the hope for personalized medicine. Pharmacogenomics J. 2006;6:162-5.
- Pinto N, Dolan ME. Clinically relevant genetic variations in drug metabolizing enzymes. Curr Drug Metab. 2011;12:487-97.
- Potti A, Dressman HK, Bild A, Riedel RF, Chan G, Sayer R, et al. Genomic signatures to guide the use of chemotherapeutics. Nat Med. 2006;12:1294-300.
- Sauna ZE, Kimchi-Sarfaty C, Ambudkar SV, Gottesman MM. Silent polymorphisms speak: how they affect pharmacogenomics and treatment of cancer. Cancer Res. 2007;67:9609-12.
- Suarez-Kurtz G, Pena SDJ. Pharmacogenetic studies in the Brazilian populations. In: Suarez-Kurtz G, editor. Pharmacogenomics in admixed populations. Landes Bioscience. 2007.1-24.
- Tomalik-Scharte D, Lazar A, Fuhr U, Kirchheiner J. The clinical role of genetic polymorphisms in drug-metabolizing enzymes. Pharmacogenomics J. 2008;8:4-15.
- Wadelius M, Chen LY, Eriksson N, Bumpstead S, Ghori J, Wadelius C, et al. Association of warfarin dose with genes involved in its action and metabolism. Hum Genet. 2007;121:23-34.
- Xiao Q, Deng D, Li H, Ye F, Huang L, Zhang B, et al. GSTT1 and GSTM1 polymorphisms predict treatment outcome for acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. Ann Hematol. 2014;93:1381-90.

Guilherme Henrique Hencklain Fonseca Sandra Fátima Menosi Gualandro Paulo Augusto Achucarro Silveira

SUMÁRIO

Introdução, 22

Medula óssea e microambiente medular, 22

Células hematopoéticas, 23

Compartimento das células-tronco hematopoéticas, 23

Compartimento das células progenitoras, 24

Compartimento das células precursoras, 24

Fatores reguladores da hematopoese, 26

Considerações finais, 28

Referências bibliográficas, 28

Introdução

Hematopoese é o processo fisiológico responsável pela produção das células presentes no sangue periférico. A organização anatômica e funcional do sistema hematopoético é complexa, adaptando-se, a partir da fase embrionária, às necessidades do organismo em desenvolvimento. As células circulantes têm características especiais, sendo, em sua grande maioria, maduras, com funções definidas, vida limitada e sem capacidade de divisão celular. As diferentes populações de glóbulos brancos (granulócitos, linfócitos e monócitos) são responsáveis por funções diversas na imunidade. As plaquetas atuam na hemostasia primária e como superfícies indutoras da hemostasia secundária, e os glóbulos vermelhos ou eritrócitos são essenciais no transporte de oxigênio aos tecidos. A vida média dessas células na circulação é limitada, com as plaquetas vivendo aproximadamente 7 dias, os leucócitos de horas (granulócitos) a anos (linfócitos), e os glóbulos vermelhos de 100 a 120 dias.

Apesar das grandes diversidades numérica, funcional e morfológica, essas células altamente especializadas são geradas a partir de uma pequena população de progenitores totipotentes indiferenciados presentes na medula óssea (MO): as células-tronco (stem cells) hematopoéticas, que são morfologicamente indistintas e apresentam capacidade de autorrenovação.

A MO é o órgão responsável pela hematopoese no ser humano e possui uma estrutura complexa. Ela produz e regula a liberação ordenada das células sob a ação de fatores estimulantes e inibidores, além de permitir a reciclagem de diferentes moléculas. A função de manutenção e diferenciação das células precursoras é desempenhada por células osteoblásticas e endoteliais, que exercem o papel de "nicho" das células-tronco.

A proliferação e a sobrevida das células hematopoéticas são governadas por dois mecanismos altamente associados: o padrão de expressão genética da célula e o equilíbrio entre sinais externos provenientes do meio ambiente e da MO. O equilíbrio entre a produção de fatores estimulantes e de fatores inibidores permite evitar expansão inadequada, com depleção das células-tronco ou produção insuficiente das células na MO.

A eficiência da hematopoese baseia-se na integração do ambiente medular, das células progenitoras e dos fatores de crescimento, e é mais bem compreendida por meio do estudo individualizado desses diferentes compartimentos.

Medula óssea e microambiente medular

Durante o desenvolvimento embrionário e fetal, o sítio da hematopoese muda de localização de forma ordenada. No desenvolvimento dos organismos vertebrados, há uma sequencial geração de tecido hematopoético no saco vitelínico, na área mesodérmica do feto denominada AGM (aorta-gonad mesonephros), no figado, no baço e na MO fetais¹. Alguns trabalhos recentes têm colocado a placenta como um local de produção de células precursoras durante o estágio AGM até a hematopoese no figado fetal².

A hematopoese é dividida em primitiva ou embrionária e definitiva, tipos que se diferem da hematopoese presente na vida fetal e do adulto. Esses dois tipos de hematopoese diferem quanto aos padrões morfológicos e à variedade celular³.

O tecido hematopoético primitivo é extraembrionário, originando-se nas ilhotas sanguíneas do saco vitelínico, na camada mesodérmica ventral. O estágio embrionário da hematopoese se inicia no 15º dia da gestação e cessa ao redor da 6ª semana de vida intrauterina¹. Experimentos sugerem que o saco vitelino íntegro é necessário para a subsequente manutenção da hematopoese. Uma fase precoce da hematopoese definitiva é sustentada pelas células-tronco provenientes do saco vitelínico².

Apesar de precursores megacariocíticos e monocíticos estarem presentes na fase primitiva da hematopoese, esta é essencialmente eritroide, e sua função básica é prover de oxigênio os tecidos embrionários em rápida expansão. A hematopoese embrionária é caracterizada pela alta taxa de proliferação e pela ausência do estágio G_0 , ou de quiescência, no ciclo celular. As hemácias circulantes são, em sua maioria, nucleadas como nos vertebrados inferiores⁴, de grande tamanho (volume corpuscular médio > 140 fl) e com hemoglobinas do tipo embrionária em seu interior: Gower I (ζ_{2x2}), Gower II (α_{2x2}) e Portland (ζ_{2y2})⁵.

Simultaneamente à hematopoese do saco vitelínico, começa a produção de células hematopoéticas na região AGM do feto. Essas células já apresentam características da hematopoese definitiva⁶, um processo caracterizado pela presença de todos os tipos celulares observados no adulto, por hemácias anucleadas e pela presença de uma fase quiescente (G₀) do ciclo celular.

A vida média das hemácias na vida intrauterina é menor que a do adulto, sendo de aproximadamente 45 a 75 dias. Aliada à expansão hematopoética da ordem de 34 vezes no 2° trimestre da gestação, essa vida média menor torna esse período especialmente vulnerável a agravos que perturbam a hematopoese, como infecções e hemólise imune⁷. A hemoglobina preponderante nesse estágio é a fetal ($\alpha_{2\gamma2}$). Na vida pós-natal e adulta, a hemoglobina preponderante é a tipo A ($\alpha_{2\beta2}$), com alguns vestígios do tipo fetal e pequena proporção de hemoglobina A_2 ($\alpha_{2\delta2}$)⁶.

As primeiras plaquetas morfologicamente reconhecíveis surgem no sangue periférico ao redor da 8ª semana de gestação, atingindo contagem similar à do adulto ao redor da 18ª semana (± 250.000/mm³). Os neutrófilos são as últimas células não eritroides a surgirem, e os macrófagos, provavelmente, as primeiras³.

O principal sítio da hematopoese definitiva no feto é o fígado. Neste órgão, ela inicia-se no final do primeiro mês de vida intrauterina, sucedida pelo estágio medular, que começa entre a 16ª e a 18ª semanas de gestação. Somente no último mês do desenvolvimento fetal a medula óssea, que é o principal tecido hematopoético na maioria dos vertebrados, passa a ser o sítio predominante da formação do sangue^{8,9}.

O tecido hematopoético equivale a 5% do peso corpóreo total de um adulto¹⁰. Ao nascimento, boa parte das cavidades ósseas é ocupada pelo tecido medular. Durante a infância, a medula dos ossos mais periféricos passa a ser gradualmente substituída por gordura, no adulto, 70% do tecido hematopoético ativo está localizado nos ossos da pelve, da vértebra e do esterno. Essa distribuição explica o porquê dos sítios preferenciais de coleta de MO. Sob condições anormais, como na mielofibrose, os órgãos que tiveram função hematopoética na vida intrauterina, como o fígado e baço, podem voltar a ter essa função (recapitulação fetal).

A MO contém, além dos vários tipos celulares hematopoéticos, grande número de células não hematopoéticas que compõem o microambiente, que é constituído por uma rede microfibrilar reticulínica complexa, células endoteliais, miócitos, fibroblastos, condrócitos, células gordurosas, células intersticiais, osteoblastos, osteoclastos, macrófagos e linfócitos, que têm por função a sustentação das células hematopoéticas e a produção de fatores estimulantes, depressores e ligantes. Excetuando os macrófagos, osteoclastos e linfócitos, que são derivados das células-tronco hematopoéticas (CTH), todas as outras células estromais são derivadas de células-tronco mesenquimais10. As células hematopoéticas de várias linhagens e maturidade povoam os espaços entre as trabéculas ósseas e os adipócitos. Essas células não estão distribuídas de modo aleatório, mas seguem um arranjo anatômico, com as mais maduras localizadas próximas aos seios vasculares, permitindo liberação rápida em caso de necessidade, e com as mais imaturas em posição mais profunda. As células-tronco estão localizadas no limite entre a MO e o osso, em uma região chamada de endósteo, próximas aos seios vasculares. Nessa posição, as CTH estão perto de células endoteliais, osteoblastos e osteoclastos. Esse nicho é capaz de manter as CTH em estado quiescente ou permitir sua evolução dentro de linhagens específicas. A regulação é efetuada por meio de vias de sinalização, como a da BMP (bone morphogetic protein) e do receptor de paratormônio-like. A importância do nicho osteoblástico está em equilibrar as forças entre quiescência e maturação. O nicho vascular, por sua vez, está mais envolvido na maturação, na liberação e na destinação (homing) das células hematopoéticas, que também influenciam as atividades osteoblástica e osteoclástica11.

As células imaturas estão "presas" a estas células estromais por diversas moléculas de adesão. Estas possuem receptores específicos sobre as células estromais e as hematopoéticas. Com a evolução da maturação, os receptores têm sua expressão de superfície atenuada, e as células tornam-se menos aderidas ao ambiente medular, iniciando sua jornada pela parede do seio venoso e pela corrente sanguínea. A regulação da expressão dos receptores está parcialmente sob controle dos fatores de crescimento.

Células hematopoéticas

Existem três compartimentos celulares didaticamente descritos. As CTH, apesar de seu pequeno número, compõem um deles. Os outros dois são os compartimentos de células progenitoras e precursoras⁵.

Compartimento das células-tronco hematopoéticas

O tecido hematopoético é um dos mais ativos do organismo, produzindo aproximadamente 10¹³ células por dia, entre 200 bilhões de hemácias, 100 bilhões de leucócitos e um mesmo número de plaquetas. A MO ainda é capaz de aumentar a produção celular em até 10 vezes, em resposta às exigências fisiológicas².

As células hematológicas têm origem comum, derivando de uma única célula-mãe pluripotente, chamada célula-tronco hematopoética (CTH) ou stem cell. Essa célula é provavelmente derivada de um precursor comum com o sistema vascular, o hemangioblasto. A noção da existência dessa célula é proveniente da constatação da expressão sinérgica de marcadores de células hematopoéticas junto com células endoteliais, como o SCL e o FLK-1. Com o desenvolvimento do embrião, há especialização das funções⁹. O processo que leva ao progressivo comprometimento das CTH com uma determinada linhagem não está completamente elucidado.

Embora as CTH só possam ser definidas por meio de estudos que envolvam enxertia, avanços na caracterização fenotípica vêm permitindo melhor caracterização dessas células. É estimado que haja 1 CTH para cada 30.000 células nucleadas da MO (0,003%). Suas principais características estão resumidas no Quadro 1.

A CTH pode ter vários destinos. Além de se diferenciar em linhagens mais especializadas, também pode ocorrer migração para outro tecido, apoptose, autorrenovação ou manutenção de estado quiescente. Se há perturbação desses mecanismos normais, pode ocorrer transformação maligna. Um grande número de fatores de transcrição é considerado importante nesse processo de diferenciação. Esses fatores atuam isoladamente ou em associação. O GATA-1, por exemplo, é necessário para o desenvolvimento das séries eritroide e megacariocítica¹², o Pax-5 é vital para a diferenciação linfoide, o PU-1 para a diferenciação linfoide e o C/EBP-alfa

Quadro 1. Algumas características das células-tronco hematopoéticas

Não expressam marcadores de linhagem específicos e HLA-DR

CD117 positivas (receptor do stem cell factor)

CD55 positivas (proteína que inibe a ativação do complemento)

CXCR4 positivas (receptor de SDF-1, stromal cell-derived factor-1, implicado no homing da célula na MO e na manutenção da quiescência)

CD34 variavelmente positivo (glicoproteína de superfície provavelmente implicada na adesão celular), para o qual 99% das células da MO são negativas

Expressam vários receptores de citocinas e de moléculas de adesão

Tém capacidade para expelir do seu citoplasma, por meio de transportadores celulares como a proteína MDR-1, corantes celulares como a rodamina 123 ou Hoescht 33342, que são normalmente retidos por outras células

LT-CTH (Jong term) sustentam a hematopoese de forma indefinida

ST-CTH (short term) sustentam a hematopoese por algumas semanas

LT-CTH dão origem às ST-CTH, que se diferenciam em precursores comprometidos com linhagens específicas

Um grande número de fatores de transcrição é importante no processo de diferenciação para as diferentes linhagens

MO: medula óssea

para a série granulocítica¹³. A expressão inadequada desses fatores de transcrição é associada com doença em seres humanos. Muitos desses genes estão envolvidos em translocações cromossômicas associadas às leucemias¹⁴. Apesar da quiescência ter como objetivo preservar o patrimônio genético das CTH, trabalhos recentes demonstram aquisição progressiva de hematopoese clonal em boa parte dos idosos^{15,16}.

Compartimento das células progenitoras

As células progenitoras são obtidas em cultura das CTH. Elas dão origem a grupos de células mais maduras, mas ainda morfologicamente indistintas, conhecidas como unidades formadoras de colônia (UFC), que são irreversivelmente comprometidas com uma determinada linhagem celular. No desenvolvimento mieloide, o precursor mais precocemente detectável, a UFC-GEMM, é o progenitor mieloide comum (PMC) e gera granulócitos, eritrócitos, monócitos e megacariócitos. O equivalente na diferenciação linfoide é o precursor linfoide comum (PLC), que dá origem às diferentes populações de linfócitos. Os PMC, por sua vez, dão origem aos precursores mais maduros. Assim, a UFC-GEMM dá origem no setor granulocítico, por exemplo, a precursores mais maduros e comprometidos, como UFC-GM e UFC-G, prévios ao desenvolvimento do mieloblasto, a primeira célula dessa linhagem reconhecida à microscopia óptica⁵.

Compartimento das células precursoras

O compartimento das células precursoras é caracterizado pela presença de características morfológicas que permitem sua identificação à microscopia óptica. A primeira célula reconhecível da linhagem eritroide é o proeritroblasto (PE), que se diferencia progressivamente em eritroblasto basófilo (EB), eritroblasto policromático (EPC) e eritroblasto ortocromático (EOC), que, com a extrusão do núcleo, se transforma em reticulócito. A ausência do núcleo, uma característica singular das hemácias observada somente entre os mamíferos, diminui o consumo de oxigênio e melhora a flexibilidade das células eritroides, tornando o transporte de gases mais eficiente¹⁶. O reticulócito é uma célula precursora já pronta para ser liberada na circulação periférica, retendo remanescentes de RNA no citoplasma, que são reconhecíveis em colorações supravitais, como o azul cresil brilhante. Essas células persistem no sangue periférico por aproximadamente 1 dia, formando, após esse período de maturação, os eritrócitos maduros. Em situações de aumento da demanda, como em hemorragias e hemólise, o número de reticulócitos na circulação deve aumentar. Se essas mesmas situações são sustentadas, pode haver liberação de precursores eritroides ainda mais imaturos na circulação, como EOC e EPC. Nas Figuras 1 e 2, pode-se observar o aspecto morfológico dos precursores eritroides em esfregaço de MO.

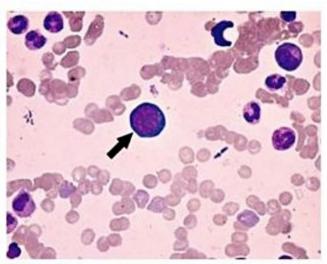


Figura 1. Eritroblasto basófilo (seta) em medula óssea (coloração de Leishman).

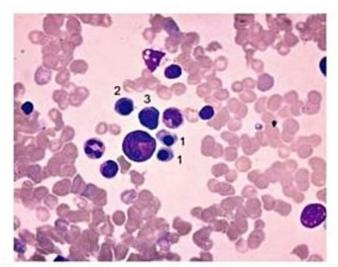
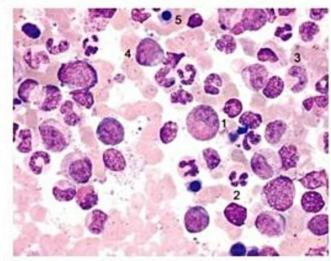


Figura 2. Eritroblastos ortocromáticos (1), eritroblasto policromatófilo (2) e eritroblasto basófilo (3) em medula óssea (coloração de Leishman).

Na linhagem granulocítica, a primeira célula reconhecível é o mieloblasto, que progressivamente evolui para os estágios de promielócito, mielócito, metamielócito, bastonete e segmentado. Essa evolução caracteriza--se por alterações da forma do núcleo e do conteúdo, bem como da quantidade de grânulos citoplasmáticos (Figura 3). As características de coloração dos granulócitos permitem dividir essas células em eosinófilos, basófilos e neutrófilos, sendo estas últimas as principais responsáveis pela defesa contra bactérias.

Os monócitos presentes no sangue periférico fazem parte do sistema mononuclear-fagocitário, antigamente denominado sistema retículo-endotelial. As células desse sistema estão distribuídas pela medula óssea, pelo sangue e pelos tecidos. O monoblasto é a célula precursora dessa linhagem, diferenciando-se em pró-monócitos e monócitos. Após cair na circulação periférica, os monócitos chegam virtualmente a todos os tecidos e cavidades, onde dão origem à sua forma tecidual, os macrófagos. Os macrófagos podem assumir formas e funções diferentes nos tecidos, recebendo inclusive denominações distintas, como células de Kupffer (no figado), Langerhans (na pele)



■ Figura 3. Aspirado de medula óssea mostrando precursores granulocíticos (1: metamielócito eosinófilo; 2: segmentado neutrófilo; 3: metamielócito neutrófilo; 4: mieloblasto) e alguns precursores eritroides (5: eritroblasto ortocromático) em diferentes estágios de maturação (coloração de Leishman).

e osteoclastos (nos ossos). Essas células são continuamente substituídas pelo influxo de monócitos oriundos da circulação, com vida média distinta para cada órgão 18.

Os megacariócitos dão origem às plaquetas circulantes. Esse processo é caracterizado pela endorreduplicação (indução de poliploidia), maturação e expansão citoplasmática, com liberação de fragmentos citoplasmáticos na forma de plaquetas. Os megacariócitos são capazes de gerar as plaquetas após adquirir pré-requisitos funcionais e estruturais necessários para a função plaquetária, tornando-se as maiores células da MO com ploidia, que pode chegar a 128 N (Figura 4). O processo culmina em uma reorganização dos componentes da membrana e do citoesqueleto, dando origem a projeções semelhantes a pseudópodes, chamadas de pró-plaquetas, as quais se desprendem do restante do citoplasma, dando origem às plaquetas. Um megacariócito é capaz de liberar entre mil e 3 mil plaquetas antes de perder todo o seu citoplasma e ter os restos nucleares fagocitados pelo sistema mononuclear fagocitário 19,20. As plaquetas possuem alta com-

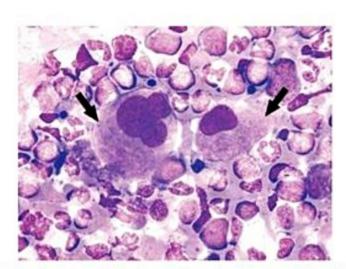


Figura 4. Megacariócitos (setas) em aspirado de medula óssea (coloração de Leishman).

plexidade, carregando em seus grânulos diversas substâncias responsáveis pela ativação de outras plaquetas e do endotélio vascular²¹.

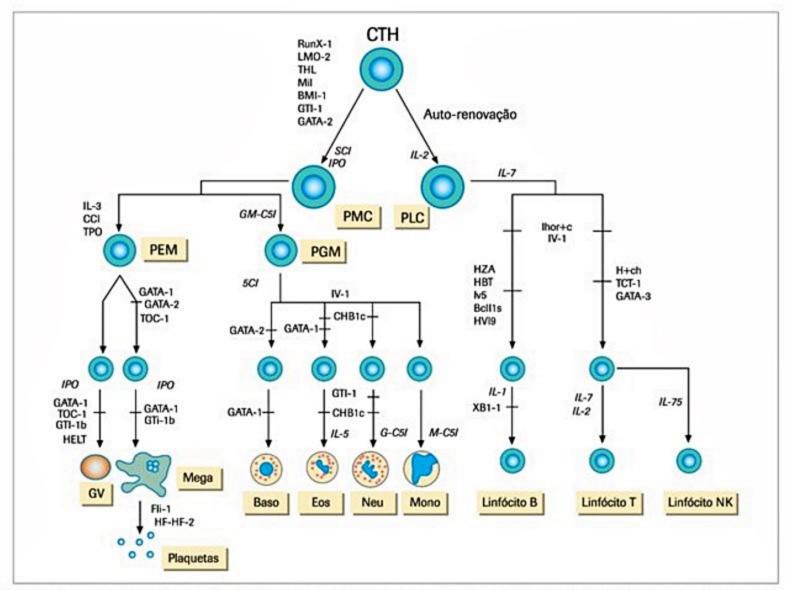
O processo de formação dos linfócitos é a linfopoese. Todos os linfócitos são derivados do PLC. No organismo, eles estão distribuídos nos órgãos linfoides primários (timo, baço e MO), onde ocorre desenvolvimento sem exposição antigênica, e nos órgãos linfoides secundários (linfonodos, placas de Peyer e anel de Wadeyer), onde os linfócitos estão expostos aos antígenos ambientais. Os linfócitos que se desenvolvem no timo são chamados de linfócitos T (LT); os derivados de órgãos equivalentes à bursa de Fabricius aviária, como a MO, são os linfócitos B (LB). Os LT são os principais responsáveis pelo sistema imune celular, e os LB, pelo sistema imune humoral, com a produção dos anticorpos. Os linfócitos T/NK (natural killer) fazem parte do sistema imune inato. Todas essas células agem em cooperação e regulação recíproca, por meio de sistemas de comunicação celular. Morfologicamente, é impossível distinguir os linfócitos T dos B. Técnicas de imunofenotipagem, usando anticorpos monoclonais dirigidos contra CD

(clusters of diferentiation) expressos pelas células, permitem a sua caracterização e são extremamente úteis no diagnóstico de neoplasias e no acompanhamento de doenças com impacto sobre subpopulações de linfócitos, como a aids (pela contagem de CD4 e relação CD4/CD8). Os linfócitos T/NK, do ponto de vista morfológico, caracterizam-se pelo aspecto grande e granular.

Fatores reguladores da hematopoese

Todos os eventos descritos são regulados por fatores de crescimento e de transcrição, esquematizados na Figura 5. Os fatores de crescimento são, em geral, glicoproteínas, com pesos moleculares entre 21.000 e 90.000 dáltons, mono ou diméricos, produzidos por células estromais e por algumas células hematopoéticas maduras².

Tais fatores podem agir sobre uma única linhagem celular, como a trombopoetina, sobre a série megacariocitária ou exibir efeito sinérgico ou aditivo em outras linhagens, como as interleucinas 2, 3 e 7, steel factor, ligando FLT3 e fator estimulador de colônias de granulócitos e



■ Figura 5. Visão esquemática da hematopoese, com a regulação exercida pelos fatores de transcrição (em itálico) e de crescimento. CTH: célula-tronco hematopoética; PMC: precursor mieloide comum; PLC: precursor linfoide comum; PEM: precursor eritroide-megacariocítico; PGM: precursor granulocítico-macrofágico; GV: glóbulo vermelho; Mega: megacariócito; Eos: eosinófilo; Mono: monócito. Adaptada de Zon¹, Orkin e Zion²; Zon¹ e Kaushansky²6.

macrófagos (GM-CSF). Suas ações são múltiplas, incluindo a promoção da proliferação, diferenciação, inibição da apoptose, maturação e alteração da atividade funcional. Os fatores de crescimento alteram o comportamento das células por interagirem com receptores específicos na superfície celular.

A combinação do fator com o receptor de membrana leva a mudanças estruturais no receptor e desencadeia uma sequência complexa de eventos bioquímicos (transdução do sinal). A ativação de domínios tirosina-quinase na parte intracelular do receptor é um dos mecanismos mais comuns. O resultado final é a geração de reguladores intracelulares que migram para o núcleo, onde ativam genes que sintetizam proteínas essenciais para ativação e manutenção da proliferação celular. A recente elucidação dos mecanismos de transdução do sinal pela via JAK-STAT permitiu explicar algumas doenças congênitas e adquiridas. A mutação adquirida JAKV617F detectada em síndromes mieloproliferativas, especialmente na policitemia vera, já é utilizada na avaliação diagnóstica dessas doenças.

Os receptores são altamente regulados, com mudanças em seu número durante a diferenciação, podendo ser modulados por outros fatores de crescimento ou pelo próprio fator em questão. Vários fatores de crescimento têm subunidades de receptores e mecanismos de sinalização em comum. Em circunstâncias normais, os fatores de crescimento circulam no plasma em concentrações extremamente baixas. As atividades de muitos deles são localizadas, e, portanto, seus níveis sistêmicos são de limitada importância. Eles podem ser produzidos no endotélio pelas células de suporte da MO e por tecidos a distância, como o figado e os rins.

Alguns fatores estimulantes das diferentes linhagens celulares estão resumidos no Quadro 2.

O principal fator estimulante da linhagem vermelha é a eritropoetina (EPO), hormônio glicoproteico de 34.000 dáltons. Os receptores para EPO estão presentes a partir das células progenitoras da linhagem eritroide e atingem maior concentração nos proeritroblastos. A partir daí, há diminuição da densidade de receptores à medida que a célula amadurece, praticamente desaparecendo no estágio EOC. A EPO é indispensável à proliferação e à maturação da linhagem eritroide. Seu efeito é potencializado pela presença de outros fatores de crescimento celular, principalmente a interleucina-3 e o kit ligand (stem cell factor), preponderantemente nos estágios iniciais da eritropoese.

Aproximadamente 90% da síntese da eritropoetina ocorre nas células peritubulares do córtex renal, com pequena quantidade sintetizada pelo fígado. A localização renal da produção de EPO permite concentrar em um único órgão a regulação da massa eritrocitária e do volume plasmático, com manutenção da volemia e da viscosidade sanguínea.

A síntese de EPO é promovida pela hipóxia, por mecanismos recentemente elucidados. Existem sequências sensíveis à concentração de oxigênio no gene da EPO que conferem às células a capacidade de resposta à hipóxia.

Quadro 2. Alguns fatores estimulantes das diferentes linhagens celulares

Eritropoetina

Principal fator estimulante da linhagem vermelha

Síntese promovida pela hipóxia

Fator de transcrição: HIF-1-alfa (hipoxya-inducible factor 1-alfa)

Regulação da transcrição: prolina-hidroxilase, inativa em baixa tensão de oxigênio

Regula a estabilidade do HIF-1-alfa

G-CSF

Causa efeitos tanto no número como na função dos neutrófilos

Sintetizado por vários tipos celulares: fibroblastos, células endoteliais, monócitos e macrófagos

Produção induzida por moléculas associadas à inflamação: interleucina-1-beta, fator de necrose tumoral e lipopolissacarídeo que ativam fatores de transcrição, como o NF-κB e a interleucina-17

Durante as infecções, os níveis séricos podem aumentar até 25 vezes

Trombopoetina

Principal regulador da trombopoese

Metade da produção localizada no figado

Níveis regulados pelo ritmo de clareamento da citocina da circulação por receptores localizados nas plaquetas maduras e nos megacariócitos

Outros fatores

Quimoquinas, importantes na formação do gradiente quimiotático, na organização e no homing das células na MO

Hormônio de crescimento, hormônios tireoidianos, corticosteroides, hormônios gonadais, sistema renina angiotensina e insulina

Elementos essenciais à formação das células, como ferro, vitamina B12 e folato

MO: medula óssea

Uma enzima sensível à concentração de oxigênio, a prolina-hidroxilase, regula a estabilidade do fator de transcrição primário da eritropoetina, o HIF-1alfa (hipoxya-inducible factor 1-alfa). Uma vez hidroxilado, o HIF-1alfa liga-se à proteína de von Hippel-Lindal (VHL), que destina esta molécula à destruição mediada pela via das ubiquitinas. Sob condições de baixa tensão de oxigênio, a hidroxilase é inativa. Esse mecanismo explica a gênese da eritrocitose em resposta a baixas tensões de oxigênio em condições fisiológicas e patológicas.

As outras linhagens hematológicas também têm seus estimulantes específicos. O fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) causa efeitos tanto no número quanto na função dos neutrófilos. Essa citocina promove a sobrevida e estimula a proliferação e a diferenciação de precursores granulocíticos em neutrófilos maduros. Além disso, ela causa a liberação de neutrófilos da MO e aumenta a atividade oxidante dessas células. A administração exógena de G-CSF causa alterações morfológicas típicas de infecções, como granulação tóxica e desvio à esquerda. Outro efeito é a liberação prematura

de progenitores na circulação periférica por meio da liberação de metaloproteases no ambiente medular. Esse efeito é útil na coleta de células-tronco periféricas para transplante de células progenitoras. A produção inapropriada de G-CSF por tumores explica casos de neutrofilia paraneoplásica^{2,23}.

O G-CSF é sintetizado por vários tipos celulares, como fibroblastos, células endoteliais, monócitos e macrófagos. Durante as infecções, os seus níveis séricos podem aumentar até 25 vezes. O receptor para o G-CSF é expresso tanto nos precursores granulocíticos quanto nos estágios mais avançados de maturação, sendo sua densidade maior nestas últimas células²³.

A produção de G-CSF é induzida por várias moléculas que têm seus níveis séricos aumentados durante a inflamação, como a interleucina-1-beta (IL-1-beta), o fator de necrose tumoral (FNT-alfa) e o lipopolissacarídeo (LPS). Essas moléculas estimulam a produção de G-CSF pela ativação de fatores de transcrição, como o NF-kappaB, associados classicamente à resposta imune. Outro fator recentemente associado à indução do G-CSF é a interleucina-17 (IL-17), produzida por uma subclasse de linfócitos, presente na lâmina própria do intestino. A regulação dessa via ainda não é bem compreendida. Estes dois tipos de estímulos mostram que os neutrófilos têm ligação tanto com o sistema de defesa inato (via estímulo NF-kappaB) quanto com o sistema adaptativo (via IL-17)²⁴.

A linhagem megacariocitária é regulada principalmente pela trombopoetina²¹. Metade da produção dessa citocina é localizada no figado, com rins e músculos também sendo responsáveis por sua produção. O gene responsável pela produção da trombopoetina está localizado no braço longo do cromossomo 3, com anormalidades (inversões e deleções) nesse cromossomo presentes em leucemia megacariocitária e síndromes mieloproliferativas que cursam com trombocitose. A eliminação da produção dessa citocina reduz em 90% a produção de plaquetas, com impacto profundo também sobre a produção de células progenitoras. A produção de trombopoetina é constitucional, e seus níveis séricos são regulados pela extensão em que essa citocina é clareada da circulação por receptores localizados nas plaquetas maduras e megacariócitos. Essa observação explica por que os níveis séricos de trombopoetina são inversamente proporcionais à contagem plaquetária e ao retardo na recuperação da plaquetometria com regime transfusional intensivo após quimioterapia. A expressão de trombopoetina é aumentada em condições inflamatórias crônicas e em algumas neoplasias, explicando a trombocitose eventualmente encontrada nessas situações.

Além dos fatores de crescimento já abordados, outras substâncias também parecem ser importantes para a hematopoese, destacando-se as quimoquinas^{25,26}, importantes na formação do gradiente quimiotático, na organização e no homing das células na MO, hormônio de crescimento (GH), hormônios tireoidianos, corticosteroides, hormônios gonadais, sistema renina-angiotensina e insulina, entre outros. É importante lembrarmos que, para a hematopoese ocorrer a contento, há também a necessidade da presença de quantidades adequadas dos elementos essenciais à formação das células, como ferro, vitamina B12, folato, entre outros.

Apesar de a ação inibidora ser essencial para prevenir a expansão inapropriada da massa hematopoética e a depleção das células-tronco, o conhecimento sobre os inibidores da hematopoese ainda é limitado. Entre os inibidores, destacam-se o fator-beta transformador de crescimento (TGF-beta), via o sistema de sinalização celular BMP-SMAD²⁵, a proteína alfa inibidora de macrófagos (MIPI-alfa) e, o mais conhecido atualmente, o fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa). Esse fator apresenta ação depressora sobre a eritropoese, embora apresente ação estimulante sobre a linhagem granulopoética.

Considerações finais

- A hematopoese depende de uma série de interações celulares mediadas por ações de substâncias estimuladoras e depressoras, cujo produto final é a manutenção de níveis adequados de células hematológicas ante as necessidades do organismo.
- Todas as células do sangue periférico são derivadas de um progenitor hematopoético comum: a CTH.
- Na vida intra-uterina, a hematopoese ocorre sequencialmente no saco vitelínico, na região mesodérmica do feto, na placenta, no figado, no baço e na MO.
- A MO é o principal sítio de produção de células hematopoéticas no adulto.
- A hematopoese é divida em primitiva e definitiva. A primitiva é a que ocorre nas primeiras semanas de vida intrauterina; a definitiva compreende a hematopoese do feto e a observada após o nascimento.
- A interação da MO com as CTH é chamada de nicho hematopoético, sendo exercida pelos osteoblastos e pelo endotélio.
- Os fatores de crescimento atuam na diferenciação e na proliferação das células hematopoéticas, sendo produzidos tanto localmente como a distância.
- Fatores de transcrição, isolados ou em conjunto, atuam na diferenciação e nos mecanismos de comprometimento da linhagem hematopoética.

Referências bibliográficas

- 1. Zon LI. Developmental biology of hematopoiesis. Blood. 1995;86:2876-91.
- Orkin SH, Zion LI. Hematopiesis: an envolving paradigm for stem cell biology. Cell. 2008;132:631-44.
- Forestier FG, Daffos F, Catherine N, Renard M, Andreux JP. Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood. Blood. 1991;77:2360-3.
- McGath KE, Kingsley PD, Koniski AD, Porter RL, Bushnell TP, Palis J. Enucleation of primitive erythroid cells generates a transient population of "pyrenocytes" in the mammalian fetus. Blood. 2008;111:2409-17.
- Papayannopoulos T, Lemischka L. Stem cell biology. In: Stamatoyannopoulos G, Majerus PW, Perlmutter RM, Varmus H, eds. The molecular basis of blood diseases. 3. ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001.
- Dzieark E, Speck NA. Of lineage and legacy: the devolepment of mammalian hematopoetic stem cell. Nat Immunol. 2008;9:129-36.
- Berry PJ, Gray ES, Porter HJ, Burton PA. Parvovirus infection of the human fetus and newborn. Semin Diagn Pathol. 1992;9:4-12.
- Hartenstein V. Blood cells and blood cell development in the animal kingdom. Annu Rev Cell Dev Biol. 2006;22:677-712.
- Baron MH, Fraser ST. The specification of early hematopoiesis in the mammal. Curr Opin Hematol. 2005;12:217-21.

- Travlos GS. Normal structure, function, and histology of the bone marrow. Toxicologic Pathology. 2006;34:548-65.
- Porter RL, Calvi LM. Communications between bone cells and hematopoietic stem cells. Arch Bioch Biophysics. 2008; 473:193-200.
- Goldfarb AN. Transcriptional control of megakaryocyte development. Oncogene. 2007;26:6795-802.
- Friedman AD. Transcriptional control of granulocyte and monocyte development. Oncogene. 2007;26:6816-28.
- Harigae H. GATA transcription factors and hematological diseases. Tohuku J Exp Med. 2006;210:1-9.
- Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoum SF, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. N Engl J Med. 2014;371(26):2477-8
- Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick, J, Manning A, Grauman PV, Brenton G, et al. Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes. N Engl J Med. 2014;371:2488-98
- Wood SC, Lenfant C. Phylogeny of the gas-exchange system: red cell function. In: Fishman AP, Farhi LE, Tenney SM, Geiger SR. The respiratory system. In: Handbook of physiology a critical, comprehensive presentation of physiological knowledge and concepts Gas exchange, vol. 3. Baltimore: Waverly Press, 1987. p. 131-46.
- Weinberg JB. Mononuclear phagocytes. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B. Wintrobe's clinical hematology. 11.ed. Baltimore: Lippincott Willians & Wilkins; 2004.

- Deutschand VR, Tomer A. Megakaryocyte development and platelet production. Br J Haematol. 2006;134:453-66.
- 20. Hartwig J, Italiano JRJ. The birth of the platelet. J Thromb Haemost. 2003; 1:1580-6.
- Kaushansky K. Historical review: megakaryopoiesis and thrombopoiesis. Blood. 2008;111:981-6.
- Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-offunction mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med 2005; 352(17):1779-90.
- Takeda K, Aguila HL, Parikh NS, Li X, Lamothe K, Duan I.J, et al. Regulation of adult erythropoiesis by prolyl hydroxylase domain proteins. Blood. 2008; 111(6):3229-35.
- Panopoulos AD, Watowich SS. Granulocyte colony-stimulating factor: molecular mechanisms of action during steady state and "emergency" hematopoiesis. Citokine. 2008;42(3):277-88.
- Laurence ADJ. Location, movement and survival: the role of chemokines in haematopoiesis and malignancy. Br J Haematol. 2005;132:255-67.
- Lapidot T, Dar A, Kollet O. How do stem cells find their way home? Blood 2005; 106:1901-10.
- Larsson J, Karlsson S. The role of Smad signaling in hematopoiesis. Oncogene. 2005;24:5676-92.
- Kaushansky K. Lineage-specific hematopoietic growth factors. N Engl J Med. 2006;354:2034-45.



Aspectos Gerais das Anemias: Classificações

Sandra Fátima Menosi Gualandro



Introdução

A anemia é uma condição muito comum, especialmente em determinadas faixas etárias, sendo um problema de saúde pública nos países em desenvolvimento. Raramente é uma doença por si só, sendo, quase sempre, consequência de alguma anormalidade genética ou adquirida. A maioria das doenças encontradas na prática clínica pode cursar com anemia. A deficiência de ferro é a causa mais frequente de anemia, seguida pela anemia de doenças crônicas. Na Figura 1 estão representadas as principais causas de anemia¹.

Neste capítulo serão focalizados os conceitos gerais de anemia, as classificações e a abordagem ao paciente anêmico, de acordo com as características morfológicas dos eritrócitos e com o mecanismo principal da anemia.

Definição

Os eritrócitos têm uma vida média de 100 a 120 dias. Aproximadamente, 1% da massa eritrocitária é produzida e destruída por dia. Os glóbulos vermelhos senis são retirados da circulação pelos macrófagos do figado, do baço e da medula óssea. A anemia ocorre quando a massa de glóbulos vermelhos é insuficiente para oxigenar adequadamente os tecidos. Teoricamente, qualquer uma

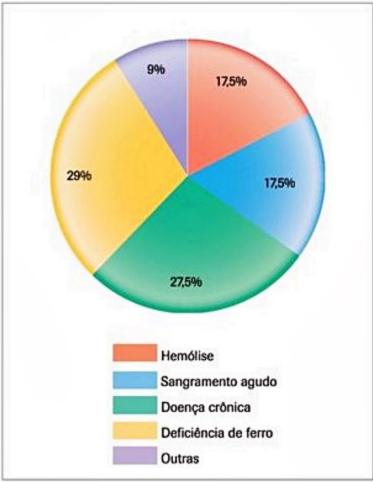


Figura 1. Principais causas de anemia.

das 3 medidas de concentração que quantificam a série vermelha poderia ser usada para estabelecer a presença de anemia: a hemoglobina, o hematócrito ou o número de glóbulos vermelhos. No entanto, existem limitações para a consideração de todos esses parâmetros, sendo o pior o número de glóbulos vermelhos, cuja concentração depende do tamanho deles. Assim, em casos de microcitose, pode haver muitos glóbulos vermelhos por mm³, mas com pouca quantidade de hemoglobina e, assim, com menos transportador de oxigênio, e vice-versa em casos de macrocitose, nos quais pode haver menos glóbulos vermelhos por mm³, com concentração normal de hemoglobina e, portanto, sem anemia do ponto de

vista funcional. Para propósitos práticos, tanto a concentração de hemoglobina como o hematócrito são úteis para diagnosticar anemia na maioria dos pacientes2. A concentração de hemoglobina e o hematócrito, no entanto, dependem do volume plasmático. Nas situações em que há aumento do volume plasmático, como na gravidez e na vigência de esplenomegalia, pode haver diluição da hemoglobina e redução do hematócrito, sem anemia verdadeira. Nas situações de diminuição do volume plasmático, como nas desidratações ou nos queimados (perda de plasma), existe hemoconcentração, podendo mascarar eventuais quedas da hemoglobina. Nas perdas agudas de sangue, a concentração inicial de hemoglobina está normal, começando a cair somente após cerca de 6 horas e continuando a cair durante as próximas 48 a 72 horas2.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define anemia como uma redução na concentração de hemoglobina¹. Definir níveis normais de hemoglobina não é fácil, porque cada indivíduo tem a quantidade de hemoglobina adequada à sua massa muscular ou ao tecido metabolicamente ativo. Apesar disso, são necessários parâmetros para estudar populações e servir de referência na prática clínica. A OMS estabeleceu esses parâmetros, baseandose em estudos de âmbito mundial (Tabela 1).

Efeitos clínicos

Os sintomas de anemia devem-se à redução da capacidade de transportar oxigênio do sangue e à alteração do volume sanguíneo total, associadas à capacidade compensatória dos sistemas pulmonar e cardiovascular. A velocidade de desenvolvimento das alterações é crucial para a intensidade dos sintomas. Quanto mais abrupta for a queda no volume sanguíneo e/ou nos níveis de hemoglobina, mais intensos serão os sintomas. Assim, nas hemorragias agudas ou nas crises hemolíticas, os pacientes apresentam sintomas mais intensos do que nos quadros de instalação lenta e de longa duração. São sintomas proeminentes nos casos agudos ou de instalação rápida dispneia, palpitações, tontura e fadiga extrema. Nas anemias crônicas, sejam constitucionais ou de instalação lenta, como por exemplo acontece na anemia ferropênica, o paciente pode permanecer assintomático ou pouco sintomático, mesmo com níveis muito baixos de hemoglobi-

Grupos por faixa etária/gênero	Hemoglobina (g/dL)
6 meses a 5 anos	<11
6 anos a 14 anos	< 12
Homens adultos	<13
Mulheres adultas	< 12
Mulheres grávidas	<11

na. De modo geral, nas anemias crônicas, ocorre apenas dispneia moderada ou palpitações, embora, em alguns pacientes, insuficiência cardíaca congestiva ou angina pectoris possa ser a primeira manifestação. A doença de base ou as doenças associadas, particularmente cardiopulmonares, também interferem na intensidade das manifestações clínicas e na adaptação do paciente à anemia. Outros sintomas de anemia são cefaleia, vertigem, hipotensão postural e fraqueza muscular².

Palidez é um sinal de anemia, embora vários fatores além da hemoglobina interfiram na coloração da pele. A palidez relacionada à anemia é mais bem detectada nas mucosas da boca, das conjuntivas e do leito ungueal. Icterícia associada à palidez sugere anemia hemolítica. Glossite e alterações das papilas linguais podem ocorrer nas anemias carenciais. Úlceras de perna podem estar presentes nas anemias hemolíticas constitucionais, especialmente na anemia falciforme. Sopros cardíacos são comuns, geralmente sistólicos, de intensidade moderada e mais audíveis no bordo esternal esquerdo3. Algumas anemias, especialmente as hemolíticas, podem cursar com esplenomegalia. Várias alterações oftalmológicas têm sido descritas acompanhando as anemias, incluindo hemorragia em chama de vela, exsudatos e tortuosidade venosa afetando a retina².

Classificações

Existem muitos modos de classificar as anemias, mas, provavelmente, a maneira mais útil para uma abordagem clínica eficiente é a associação da classificação fisiopatológica e da morfológica, porque elas são facilmente aplicáveis a partir dos dados do hemograma e da contagem de reticulócitos.

Classificação fisiopatológica

Do ponto de vista fisiopatológico, as anemias classificam-se em:

- Anemias por falta de produção ou hiporregenerativas.
- Anemias por excesso de destruição ou regenerativas.
 - Anemias por perdas sanguíneas¹.

Anemias por falta de produção ou hiporregenerativas (Figura 2)

São caracterizadas por contagem absoluta de reticulócitos (porcentagem de reticulócitos vezes o número de eritrócitos) abaixo de 50.000/mm³. São sempre decorrentes de produção deficiente de glóbulos vermelhos por acometimento primário ou secundário da medula óssea ou por falta de fator estimulante da eritropoese (eritropoetina) ou ainda pela carência de elementos essenciais à eritropoese (ferro, vitamina B12 e ácido fólico). Podem também acompanhar doenças inflamatórias, infecciosas e neoplásicas (anemia de doenças crônicas, muitas vezes denominada anemia da inflamação)¹.

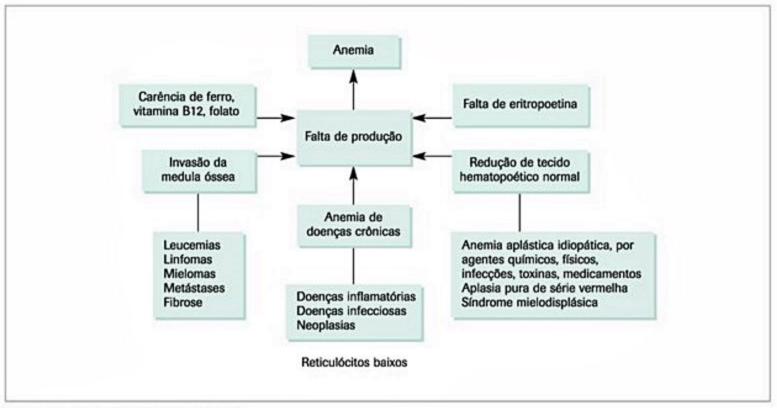


Figura 2. Anemias por falta de produção.

Redução do tecido hematopoético normal

Aplasias ou hipoplasias medulares

São alterações caracterizadas pela redução do tecido hematopoético com substituição por tecido gorduroso (Figura 3). Podem ser idiopáticas ou induzidas por agentes químicos, físicos, toxinas ou medicamentos. Ao lado da anemia, existem graus variáveis de leucopenia e plaquetopenia porque, além dos precursores da série vermelha, estão comprometidos também as células tronco hematopoéticas que são as células progenitoras primitivas pluripotentes⁴.

Aplasia pura da série vermelha (APSV)

A APSV pode ser considerada um subgrupo da aplasia medular, na qual o envolvimento é apenas da série eritrocítica5. As causas do acometimento da série eritroide podem ser várias, desde doença autoimune (frequentemente associada à timoma), infecções virais, exposição a fármacos ou agentes tóxicos até uma anomalia congênita primária da stem cell (síndrome de Blackfan-Diamond)6.7. A forma adquirida pode ser aguda ou crônica. A forma aguda é tipicamente associada à infecção pelo parvovírus B19, mas pode ser associada a outros agentes infecciosos, como o citomegalovírus, o HIV e os vírus das hepatites. Nos indivíduos com anemias hemolíticas crônicas e nos imunossuprimidos, a APSV associada à infecção por parvovírus B19 é particularmente graves. As formas crônicas de APSV podem ocorrer em pacientes com doenças linfoproliferativas, timomas, doenças autoimunes ou lúpus eritematoso sistêmico.

Síndromes mielodisplásicas (SMD)

As SMD são resultantes de um defeito clonal que afeta a stem cell medular e se caracterizam por anemia refra-

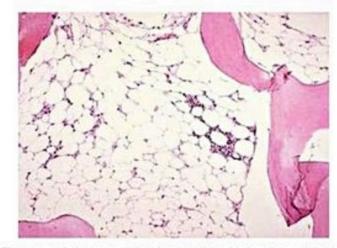


Figura 3. Aplasia medular. Aspecto histológico de medula óssea mostrando substituição do parênquima normal por gordura (hematoxilina eosina).

tária com pancitopenia no sangue periférico e maturação anormal (displasia) que pode acometer as 3 linhagens celulares, geralmente com medula óssea hipercelular e um grau aumentado de apoptose intramedular. No sangue periférico, existe tipicamente macrocitose, neutrófilos hipossegmentados e hipogranulares (Figura 4) e plaquetas hipogranulares e de tamanhos variados. As SMD frequentemente evoluem para leucemia aguda, embora a morte possa ocorrer por insuficiência medular sem transformação leucêmica^{9,10}.

Infiltrações da medula óssea por tumores hematológicos ou metastáticos e substituições do tecido hematopoético por fibrose

Tanto as infiltrações da medula óssea como a mielofibrose produzem um quadro de insuficiência medular e

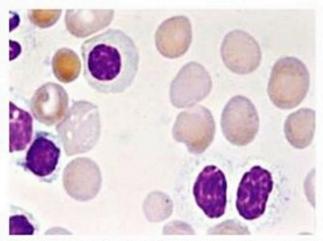


Figura 4. Síndrome mielodisplásica. Neutrófilos hipossegmentados e hipogranulares em esfregaço de sangue periférico (coloração de Leishman).

anemia por falta de produção^{11,12}. A infiltração da medula óssea por tumores, assim como a presença de fibrose, causa distúrbios na barreira medula/sangue com liberação de células imaturas da linhagem granulocítica e eritroblastos na circulação (quadro leucoeritroblástico) e alteração morfológica dos eritrócitos, sendo a mais característica a presença de hemácias em lágrima (dacriócitos) no sangue periférico (Figura 5).

Falta de fatores estimulantes da eritropoese (eritropoetina)

A eritropoetina (Epo) é secretada pelos rins em resposta à hipóxia, age nas células precursoras da medula óssea, estimulando a eritropoese. Na insuficiência renal, a produção de Epo diminui gradativamente e a anemia hiporregenerativa se instala¹³⁻¹⁵. Geralmente, os níveis de Epo permanecem adequados até o índice de depuração da creatinina tornar-se menor do que 30 mL/min².

Falta de fatores essenciais à produção dos eritrócitos como ferro, vitamina B12 e ácido fólico

Aproximadamente 200 bilhões de eritrócitos com mais ou menos 120 dias são degradados diariamente e substituídos por novas células produzidas na medula óssea em

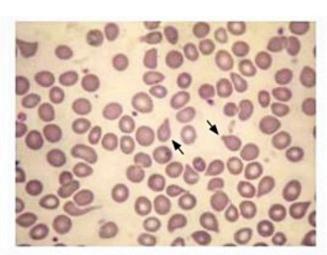


Figura 5. Hemácias em lágrima (dacriócitos) em esfregaço de sangue periférico (coloração de Leishman).

indivíduos adultos normais. Em condições de hemólise aumentada, a eritropoese é acelerada pela eritropoetina, com substituição de até 1 trilhão de eritrócitos por dia16. A alta atividade proliferativa torna a eritropoese muito sensível às deficiências de nutrientes essenciais como o ferro, a vitamina B12 e o ácido fólico. As anemias carenciais são as anemias mais frequentemente encontradas na prática clínica, sobretudo a deficiência de ferro17. O fenótipo da anemia associada à deficiência de cobalamina e de folatos é diferente da anemia causada pela deficiência de ferro, a qual afeta primariamente a síntese de hemoglobina, levando a um fenótipo microcítico e hipocrômico (Figura 6). A deficiência de folato e/ou vitamina B12, em contraste, causa a formação de precursores eritroides macrocíticos e megaloblásticos, devido à diminuição de síntese do DNA nos pró-eritroblastos em divisão (Figura 7). A deficiência de folato e/ou B12 afeta todas as células que se dividem; portanto, o restante da hematopoese também é acometido e a anemia megaloblástica se caracteriza por pancitopenia, macrocitose e presença de neutrófilos hipersegmentados no sangue periférico (Figuras 8 e 9)18,19.

Anemia de doenças crônicas ou anemia da inflamação

Ocorre em associação com qualquer tipo de infecção (viral, bacteriana, parasitária e fúngica), em pacientes com

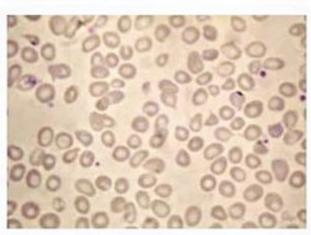
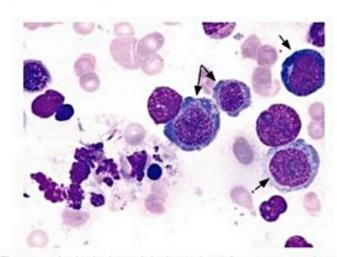


Figura 6. Glóbulos vermelhos hipocrômicos e microcíticos em sangue periférico (coloração de Leishman).



■ Figura 7. Aspirado de medula óssea de paciente com anemia megaloblástica. As setas mostram os precursores eritroides com cromatina reticulada e intensa basofilia citoplasmática (coloração de Leishman).

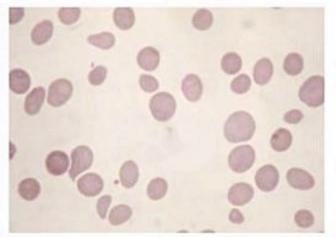


Figura 8. Macrócitos e macro-ovalócitos em sangue periférico (coloração de Leishman).

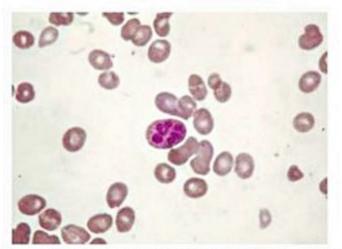


Figura 9. Anemia megaloblástica. Neutrófilo hipersegmentado em sangue periférico (coloração de Leishman).

câncer ou com doenças autoimunes, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e outras vasculites. A inflamação crônica leva à anemia por 3 mecanismos: interferência no metabolismo do ferro, interferência na produção e nos receptores de Epo e interferência no nível dos precursores eritroides, diminuindo a produção de eritrócitos¹. Na anemia associada com doenças crônicas, o nível de ferro do macrófago está normal ou aumentado, mas o fluxo para o plasma e para os eritroblastos da medula óssea está parcialmente bloqueado, devido à ação das citocinas inflamatórias. Assim, o ferro se acumula no macrófago, enquanto o nível plasmático cai e a medula óssea é deprivada de suprimentos adequados²0,21. A proliferação e a diferenciação dos precursores eritroides está diminuída e parece haver inibição do gene da Epo e dos receptores de Epo, com diminuição da proliferação e aumento da apoptose eritroide¹. Apesar do mecanismo complexo, a anemia de doenças crônicas é, geralmente, leve a moderada, com concentração de hemoglobina raramente abaixo de 8 g/dL².

Anemias por excesso de destruição ou regenerativas (Figura 10)

As anemias regenerativas são definidas como anemias com contagens elevadas de reticulócitos (acima de 100.000/ mm3)1. Essa condição é típica das anemias hemolíticas, mas pode ocorrer também após perdas agudas de sangue. Sob estimulação máxima, a medula óssea pode aumentar sua produção em 6 a 8 vezes. Com compensação medular ideal, a sobrevida dos glóbulos vermelhos na circulação pode encurtar para 15 a 20 dias, sem o desenvolvimento de anemia, mas com a presença de reticulocitose (estado hemolítico compensado)2. Quando a taxa de destruição supera a capacidade de produção da medula óssea, instala-se o quadro de anemia hemolítica. A hemólise pode ocorrer predominantemente na circulação (intravascular) ou, na maioria das vezes, no interior dos macrófagos teciduais (extravascular). Laboratorialmente, as anemias hemolíticas se caracterizam por reticulocitose, aumento da bilirrubina indireta, aumento de desidrogenase lática (DHL), redução de haptoglobina e, muitas vezes, alterações características no sangue periférico²². Elas podem ser causadas por defeitos intrínsecos dos eritrócitos ou podem ser secundárias a agressões aos glóbulos vermelhos por agentes extrínsecos². A maioria dos defeitos intrínsecos é hereditária, com exceção

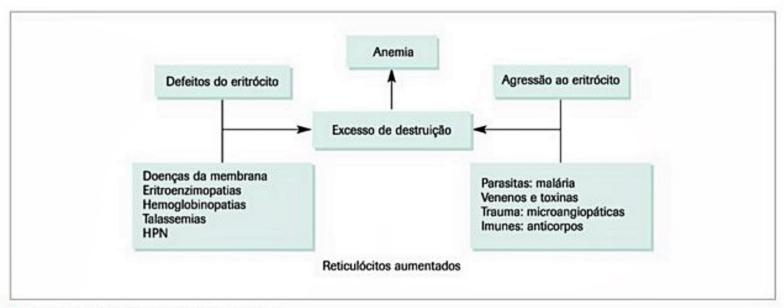


Figura 10. Anemias por excesso de destruição.

da hemoglobinúria paroxística noturna, que é causada por um defeito intrínseco adquirido.

Alterações intrínsecas dos eritrócitos

São anemias, geralmente hereditárias, que decorrem de anormalidades dos vários constituintes do glóbulo vermelho: proteínas da membrana; enzimas eritrocitárias; e hemoglobina. Uma exceção é a hemoglobinúria paroxística noturna, causada por um defeito adquirido.

Anemias hereditárias por defeito da membrana eritrocitária

As doenças hereditárias causadas por defeitos da membrana eritrocitária compreendem a esferocitose hereditária, a eliptocitose hereditária e a estomatocitose com suas variantes hiper-hidratada (hidrocitose) e desidratada (xerocitose)²³.

A doença mais frequente desse grupo é a esferocitose hereditária, que é uma doença familiar caracterizada por anemia, icterícia intermitente, esplenomegalia e resposta favorável a esplenectomia. A forma de herança é autossômica dominante em 75% dos casos. A anemia pode estar presente ou não; mas reticulocitose ocorre sempre, refletindo hemólise e tentativa de compensação medular. No esfregaço de sangue periférico, a presença de esferócitos (Figura 11) é característica da doença, embora não seja patognomônica²⁴.

A eliptocitose hereditária compreende um grupo de doenças hereditárias no qual a morfologia das hemácias no sangue periférico é o principal elemento para a avaliação diagnóstica e da gravidade do quadro²³.

A estomatocitose hereditária compreende uma série de doenças raras do eritrócito, caracterizadas por anormalidades nos mecanismos de regulação do volume celular. Dependendo do tipo de defeito, as células podem ser hiper-hidratadas (hidrocitose hereditária) ou desidratadas (xerocitose hereditária). Os pacientes apresentam anemia hemolítica leve a moderada, reticulocitose, macrocitose e estomatócitos no sangue periférico (Figura 12)²⁵.

Eritroenzimopatias

As principais eritroenzimopatias de interesse clínico são as deficiências de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e de piruvatoquinase (PK).

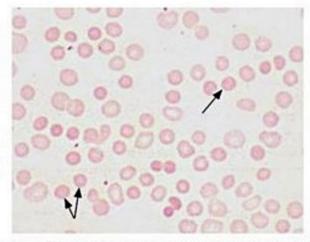
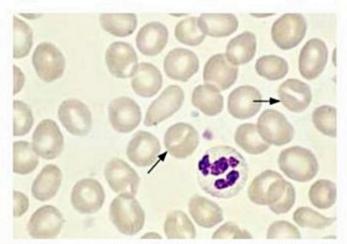


Figura 11. Esferócitos em sangue periférico (coloração de Leishman).



■ Figura 12. Macrocitose com presença de estomatócitos (setas). Forma desidratada da estomatocitose hereditária (xerocitose). Sangue periférico (coloração de Leishman).

A G6PD protege a célula contra a ação de substâncias oxidantes. Na deficiência de G6PD, por redução desse mecanismo protetor, a hemoglobina pode se tornar oxidada e se desnaturar, formando corpúsculos de Heinz, que lesam a membrana eritrocitária, causando a retirada precoce das hemácias da circulação pelo baço. É a deficiência enzimática mais comum, a herança é ligada ao cromossomo X e a maioria dos pacientes é assintomática, apresentando hemólise apenas durante a exposição a agentes oxidantes, em geral medicamentos²⁶.

A segunda deficiência mais comum, embora pouco frequente, é a deficiência de PK, uma enzima do ciclo da glicólise. Na deficiência de PK, menos energia é formada, encurtando a vida média das hemácias, com consequente anemia hemolítica. Não existem alterações morfológicas eritrocitárias específicas na deficiência de PK e os pacientes apresentam quadro clínico de intensidades variáveis²⁷.

Defeitos da hemoglobina

As doenças da hemoglobina podem ser causadas por defeitos estruturais ou de síntese de uma ou mais cadeias globínicas.

A hemoglobinopatia mais frequente em nosso meio é a anemia falciforme. Ela é causada por uma mutação no gene da cadeia globínica beta, que leva à substituição, na 6ª posição, de ácido glutâmico por valina, com produção de hemoglobina S em vez de hemoglobina A. O estado homozigoto para essa mutação (HbSS) corresponde à anemia falciforme. A substituição de ácido glutâmico por valina nessa posição causa profundas alterações na solubilidade das moléculas de hemoglobina no estado desoxigenado, levando à polimerização das mesmas e organização em longos filamentos, com lesão da membrana celular e destruição precoce das hemácias28. Além da hemólise, existe o fenômeno vaso-oclusivo, de fisiopatologia extremamente complexa, que é a marca registrada da doença e responsável por grande parte da morbidade e da mortalidade29. Os principais locais acometidos pelo fenômeno vaso-oclusivo são a medula óssea, o baço, que perde precocemente a função, os rins, o sistema nervoso central e os pulmões30,31. Os eritrócitos falciformes são facilmente visualizados no esfregaço de sangue periférico (Figura 13).

Os defeitos de síntese das cadeias globínicas causam as talassemias32. As talassemias são denominadas de acordo com a cadeia que está ausente ou diminuída: alfa-talassemia, quando há diminuição de síntese de cadeia alfa, beta-talassemia, quando há redução de síntese de cadeia beta e assim por diante. Ao contrário das hemoglobinopatias, que são geralmente causadas por uma mutação em um ponto determinado de uma das cadeias globínicas, as talassemias são causadas por diversas alterações gênicas. A intensidade do quadro clínico depende do grau de deficiência da cadeia acometida, variando de formas muito graves, chamadas de major, até formas praticamente assintomáticas (minor) e totalmente asssintomáticas (silenciosas)33,34. Os eritrócitos hipocrômicos e microcíticos, assim como precursores eritroides (eritroblastos), são achados característicos do esfregaço de sangue periférico de pacientes com talassemia (Figura 14).

Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)

A HPN é uma doença clonal, adquirida, da célula tronco hematopoética, que se caracteriza por hemólise intravascular, tendência à trombose e graus variáveis de

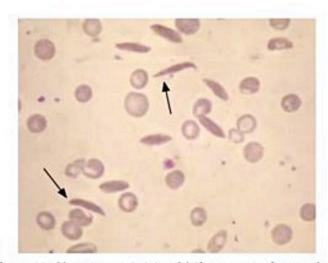


Figura 13. Numerosos eritrócitos falciformes em esfregaço de sangue periférico (coloração de Leishman).

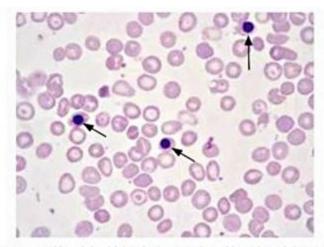


Figura 14. Hemácias hipocrômicas e microcíticas, hemácias em alvo e eritroblastos circulantes (setas) em sangue periférico de paciente com talassemia (coloração de Leishman).

insuficiência medular. É causada por uma mutação no gene PIG-A (fosfatidil inositol glican classe A) localizado no cromossomo X que leva à ausência ou diminuição de glicosilfosfatidilinositol (GPI), composto que ancora diferentes moléculas na superfície celular. Entre as moléculas ancoradas estão as responsáveis por inibir a ativação do complemento (CD55 e CD59), que protegem as células da lise complemento-induzida. Na ausência de GPI, o complemento ativado não é inibido, havendo formação do complexo de ataque à membrana e lise celular³⁵.

Agressão dos eritrócitos por fatores extrínsecos

Os eritrócitos normais podem ser afetados por fatores extrínsecos, como exposição a venenos e toxinas (p. ex., picada de aranha, cobra, abelha e lagarta), parasitas (p. ex., malária), agentes infecciosos (p. ex., sepse por clostridium), agentes físicos (calor e radiação), traumas mecânicos (síndromes de fragmentação eritrocitária), hipofosfatemia, certos medicamentos e por anticorpos (anemias hemolíticas imunológicas).

Síndromes de fragmentação eritrocitária

As síndromes de fragmentação eritrocitária podem ser devidas a anormalidades do coração e grandes vasos ou de pequenos vasos (anemias hemolíticas microangiopáticas). Caracterizam-se por sinais de hemólise intravascular (aumento de DHL, hemoglobinemia, redução de haptoglobina e hemoglobinúria) e presença de eritrócitos fragmentados (esquizócitos) no sangue periférico (Figura 15).

As anormalidades do coração e grandes vasos incluem próteses valvares, valvoplastias, ruptura de cordoalha tendínea, enxertos intracardíacos e doença valvar não operada (mais frequentemente estenose aórtica). Nesses casos, o tratamento da doença de base leva ao desaparecimento da anemia.

As anemias hemolíticas microangiopáticas associamse a várias doenças, como púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e síndrome hemolítico-urêmica, carcinomas disseminados, complicações da gravidez e/ou do puerpério como pré-eclâmpsia, eclâmpsia e síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia), hipertensão maligna, coagulação intravascular



Figura 15. Hemácias fragmentadas (esquizócitos) em sangue periférico (coloração de Leishman).

disseminada, infecções, doenças imunes e hemangiomas gigantes (doença de Kasabach Merritt)³⁶. Talvez a maior dificuldade diagnóstica seja relacionada à PTT, que é uma doença grave, potencialmente fatal, caracterizada por plaquetopenia, anemia hemolítica microangiopática, alterações neurológicas, febre e, eventualmente, alterações renais. É causada pela falha em degradar multímeros de fator de von Willebrand de altíssimo peso molecular, com formação de trombos plaquetários³⁷.

Anemias hemolíticas imunológicas

As anemias hemolíticas imunológicas são causadas por anticorpos contra os eritrócitos que podem ser autoanticorpos ou aloanticorpos1. Os primeiros causam as anemias hemolíticas autoimunes (AHAI) que podem ocorrer como doenças primárias ou secundárias ao uso de determinados medicamentos ou a doenças autoimunes ou neoplásicas (mais comumente leucemia linfoide crônica e linfomas bem diferenciados). Os aloanticorpos são dirigidos contra hemácias que não são próprias do paciente e podem ocorrer na gravidez (passagem de sangue fetal para a circulação materna), após transfusão de sangue incompatível e após transplante de órgãos. O teste da antiglobulina (teste de Coombs) é o teste-chave para distinguir anemias hemolíticas imunológicas das anemias hemolíticas de outras etiologias¹. Ele fornece ainda algumas informações sobre a natureza (IgG, IgM) e a sensibilidade térmica do anticorpo (frio ou quente). O teste de Coombs direto revela a presença de anticorpos ligados à hemácia, e o indireto revela a presença de anticorpos no soro. Nas anemias hemolíticas autoimunes, os anticorpos estão ligados às hemácias do paciente, portanto será positivo o teste de Coombs direto.

Anemias por perdas (Figura 16)

São decorrentes de perdas agudas ou crônicas de sangue. As perdas agudas (anemias pós-hemorrágicas) podem representar uma situação de emergência e são compensadas pela medula óssea normal, desde que os estoques de ferro estejam preservados. Os sintomas dependem da intensidade da perda. Perdas agudas de 500 a 1.000 mL (10 a 20% do volume sanguíneo) podem ser assintomáticas ou pouco sintomáticas em indivíduos sem doenças associadas². As perdas crônicas causam espoliação de ferro e, consequentemente, anemia por falta de produção (anemia ferropênica).

Classificação morfológica

As anemias podem ser classificadas também de acordo com aspectos morfológicos. A classificação morfológica baseia-se nos índices hematimétricos, que atualmente são determinados por contadores eletrônicos de células. Assim, juntamente com as determinações da concentração de hemoglobina, do número de hemácias e do hematócrito, são fornecidos também o volume corpuscular médio (VCM), a hemoglobina corpuscular média (HCM), a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e o red cell distribution width (RDW). O RDW é um índice que reflete o grau de anisocitose, que é a variação de tamanho dos eritrócitos. Embora não seja utilizado para a classificação das anemias, é importante ressaltar que, nas anemias adquiridas, ele se altera antes do VCM, quando começam a coexistir células de tamanho maior ou menor com as de tamanho normal e o número delas ainda não é suficiente para alterar a média e refletir-se no VCM.

De acordo com o VCM (medido em fentolitros – fl), as anemias podem ser classificadas do ponto de vista morfológico, conforme segue:

- Microcíticas (VCM < 80 fl).
- Macrocíticas (VCM > 100 fl).
- Normocíticas (VCM 80 a 100 fl).

Abordagem do paciente com anemia (Figura 17)

Na abordagem de um paciente com anemia², todos os aspectos da anamnese e do exame clínico são importantes: a duração dos sintomas, a idade de início, se os

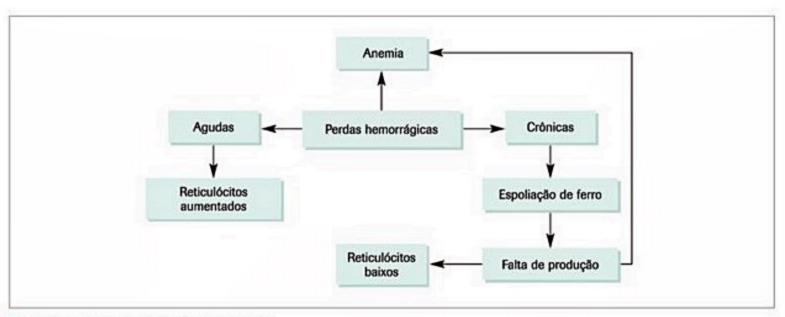
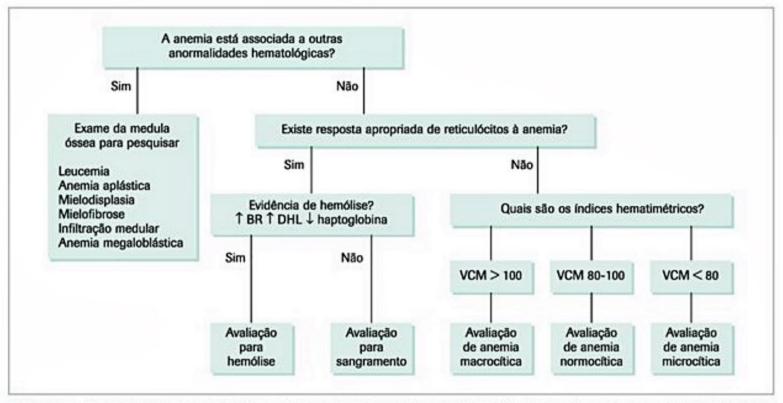


Figura 16. Anemias por perdas hemorrágicas.



■ Figura 17. Roteiro de questões para avaliação inicial de um paciente com anemia². BR: bilirrubina; DHL: desidrogenase lática; ↑: aumento;
↓: diminuição; VCM: volume corpuscular médio (ff).

sintomas são insidiosos ou agudos e se existem exames anteriores normais ou anormais.

A presença de história familiar, especialmente associada a icterícia, esplenomegalia e cálculos biliares, leva à pesquisa de anemias hemolíticas hereditárias²².

A história ocupacional, os hábitos domésticos e hobbies também são importantes porque a exposição a solventes, fármacos e outros agentes químicos pode causar anemia hemolítica ou aplasia medular⁴, assim como os hábitos sociais para caracterizar o abuso de álcool, as viagens às áreas endêmicas de malária ou de outros agentes infecciosos e a história de consumo de drogas.

A dieta também deve ser detalhadamente caracterizada tanto em crianças como em adultos, assim como o hábito intestinal. As perdas sanguíneas pela menstruação e a história gestacional nas mulheres, e os sangramentos gastrintestinais em todos os pacientes devem ser cuidadosamente averiguados¹⁷. Essas informações são importantes para orientar a investigação para as anemias carenciais. Desconforto nas mucosas, especialmente da língua, e a presença de parestesias também são relevantes, pois sugerem anemia perniciosa¹⁹.

A presença de febre pode significar doença infecciosa, neoplásica ou autoimune associada à anemia. A coloração da urina também é importante porque nas hemólises intravasculares pode haver hemoglobina na urina, conferindo uma cor característica, a qual deve ser diferenciada de colúria que acontece nas colestases e de hematúria, que, ao contrário do que ocorre nas hemoglobinúrias, são encontradas hemácias íntegras na urina. A presença de petéquias, de equimoses e de outros sangramentos sugere a associação com doenças da medula óssea, com doenças da hemostasia ou com doenças hepáticas.

Os sintomas de doenças de base, como insuficiência renal crônica, doenças hepáticas, endocrinopatias ou neoplasias, devem ser pesquisados porque anemia pode ser a primeira manifestação de muitas delas.

O exame físico também pode fornecer pistas para a orientação diagnóstica. A presença de icterícia sugere hemólise ou eritropoese ineficiente. Ausência ou redução de papilas linguais (língua lisa) sugere deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico. Queilite angular e alterações das unhas (coiloníquia) ocorrem na anemia ferropênica de longa duração¹⁷. Úlceras de perna em jovens são características das anemias hemolíticas constitucionais². Palpação do fígado, do baço e dos linfonodos fornecem pistas para pesquisa de infecção, linfoma, leucemias ou tumores metastáticos.

Para identificar a causa da anemia, a anamnese detalhada e o exame físico devem ser integrados a alguns dados laboratoriais básicos, como os dados do hemograma, da contagem de reticulócitos e a presença de eventuais alterações morfológicas que, por si só, podem sugerir o diagnóstico. Assim, é possível prosseguir de forma objetiva com a investigação diagnóstica. Na Figura 17 está um roteiro de questões que podem ser formuladas para orientar a investigação inicial².

Abordagem das anemias microcíticas (Figura 18)

São causadas pela diminuição de hemoglobina no interior do eritrócito, o que torna as hemácias hipocrômicas e microcíticas (VCM < 80 fl). A molécula de hemoglobina é constituída por grupos heme e cadeias globínicas. A diminuição de síntese dos grupos heme ou das cadeias

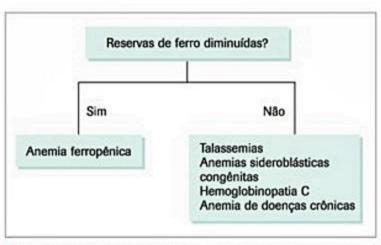


Figura 18. Abordagem diagnóstica das anemias microcíticas e hipocrómicas.

globínicas leva à diminuição de hemoglobina nos glóbulos vermelhos. Na maioria dos casos, a diminuição de síntese do heme é decorrente da deficiência de ferro, que é a causa mais comum de anemia hipocrômica e microcítica. Outras condições que causam alterações morfológicas semelhantes são as talassemias, nas quais, pela redução de síntese de uma ou mais cadeias globínicas, é formada menos hemoglobina. Nesses casos, os estoques de ferro estão normais ou elevados, dependendo da gravidade da doença. As talassemias são classificadas de acordo com a gravidade clínica em major, intermedia e minor33,34. As formas graves (talassemia major) caracterizam-se por anemia intensa dependente de transfusões e requerem tratamento em serviços especializados32. O principal diagnóstico diferencial das anemias ferropênicas é com as talassemias minor e intermedia. Os pacientes com hemoglobinopatia C, que é causada por uma mutação no gene da cadeia globínica beta, apresentam, no estado de homozigose, anemia microcítica geralmente discreta. As anemias das doenças crônicas ou da inflamação podem ser discretamente microcíticas e hipocrômicas, o que condiz com a fisiopatologia de indisponibilidade do ferro para a eritropoese20,21, mas a maioria é normocítica e normocrômica. São as anemias mais frequentes em pacientes internados, acompanham muitas doenças comumente encontradas em pacientes ambulatoriais, sendo um importante diagnóstico a ser considerado na prática clínica de modo geral.

As anemias sideroblásticas congênitas são doenças raras causadas por defeitos hereditários da síntese do heme³⁸. O achado clássico desse tipo de anemia é a presença de dimorfismo eritrocitário, com uma população microcítica misturada com uma população normal. A concentração de ferro sérico geralmente é elevada, assim como os níveis de ferritina sérica, podendo existir grave sobrecarga de ferro em alguns pacientes (Figura 19). Em todos os casos de anemia sideroblástica, independentemente da etiologia específica, a diminuição de síntese do heme leva ao acúmulo de ferro nas mitocôndrias. As mitocôndrias rodeiam o núcleo e, morfologicamente, o ferro acumulado pode ser observado nos eritroblastos dos aspirados de medula óssea corados pelo azul

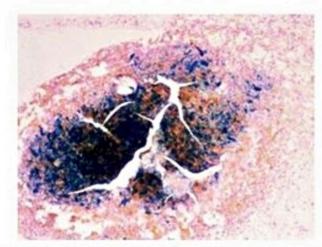


Figura 19. Aspirado de medula óssea com grande quantidade de ferro nos grumos (coloração de Perls).

da Prússia, como grânulos azulados rodeando o núcleo (Figura 20). Essas células são chamadas de sideroblastos em anel³⁹.

Abordagem das anemias macrocíticas (Figura 21)

Caracterizam-se por VCM elevado (> 100 fl). A macrocitose é um achado comum, ocorrendo, muitas vezes, na ausência de anemia. As causas de macrocitose variam nas diversas populações. Se o alcoolismo é comum na população, pode ser a causa mais frequente. Nos serviços de oncologia, a causa mais comum é o uso de quimioterápicos. Nos serviços de geriatria, a causa predominante provavelmente é a anemia perniciosa. As anemias macrocíticas, por critérios morfológicos e bioquímicos, podem ser divididas em dois grupos: as megaloblásticas e as não megaloblásticas. As anemias megaloblásticas são, em geral, decorrentes da deficiência de vitamina B12 e/ou ácido fólico¹⁸.

As anemias macrocíticas não megaloblásticas podem ser decorrentes de reticulocitose. Como os reticulócitos são maiores do que as hemácias maduras, a reticulocitose que ocorre nas anemias hemolíticas ou após hemorragias pode ser causa de macrocitose. As anemias hemolíti-

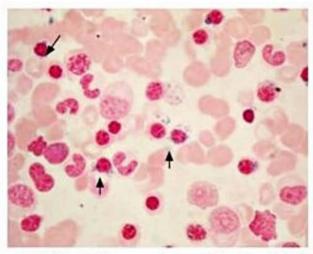


Figura 20. Sideroblastos em anel em aspirado de medula óssea de paciente com anemia sideroblástica (coloração de Perls).

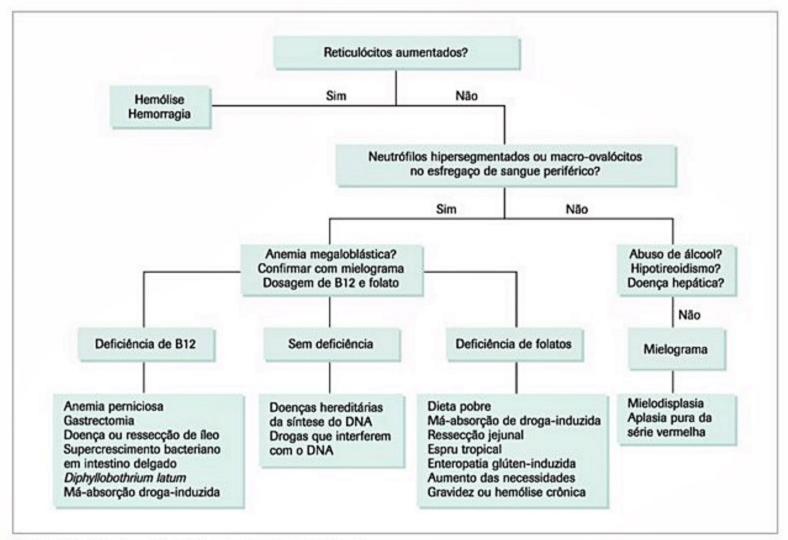


Figura 21. Abordagem diagnóstica das anemias macrocíticas².

cas autoimunes com reticulocitose intensa, podem cursar com grandes macrocitoses. Essas anemias caracterizam--se pela presença de esferócitos no sangue periférico e teste de Coombs direto positivo.

As anemias macrocíticas não megaloblásticas com reticulocitopenia podem ser associadas a hipotireoidismo, hepatopatias, SMD e aplasias puras de série vermelha.

Abordagem das anemias normocíticas (Figura 22)

As anemias normocíticas caracterizam-se por VCM dentro dos limites normais (80 a 100 fl). Algumas anemias podem ser normocíticas ou macrocíticas, como a anemia do hipotireoidismo e as anemias associadas à reticulocitose, como as hemolíticas e as pós-hemorrágicas. Nas reticulocitoses a anemia pode ser normo ou macrocítica, dependendo do grau de reticulocitose ser suficiente para aumentar o VCM. A anemia das doenças crônicas é, na maioria das vezes, normocítica; mas, como já citado, eventualmente pode ser microcítica.

As anemias normocíticas não estão relacionadas entre si por um mecanismo patogênico comum. Elas são a consequência, ou a primeira manifestação, de uma série de doenças. Uma abordagem inicial pode ser determinar se a resposta hematopoética está apropriada ao grau de

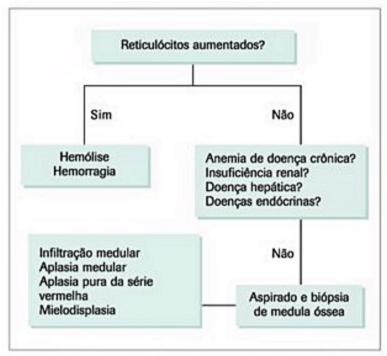


Figura 22. Abordagem diagnóstica das anemias normocíticas.

anemia, pela contagem de reticulócitos. Se os reticulócitos estão aumentados, significa que a resposta medular está adequada, e a investigação deve prosseguir no sentido de identificar causas de hemólise ou de sangramento. Quando a resposta medular é inadequada, com reticulócitos baixos na presença de anemia, existe uma doença de base que, direta ou indiretamente, afeta a medula óssea. Nessas condições, devem ser pesquisadas doenças sistêmicas, como insuficiência renal, doenças da tireoide e hepatopatias, e anemia das doenças crônicas que pode ser reconhecida pela presença da doença de base e pelas alterações típicas do perfil do ferro. As anemias com acentuada reticulocitopenia são características das aplasias puras de série vermelha adquiridas⁶ e das crises aplásticas das anemias hemolíticas crônicas⁸.

Quando a anemia normocítica com reticulocitopenia é acompanhada de leucopenia e/ou plaquetopenia, deve--se suspeitar de doença na medula óssea (aplasia ou infiltração medular), sendo necessário realizar mielograma e biópsia de medula óssea para elucidação diagnóstica.

Considerações finais

A anemia é definida pela OMS como uma redução na concentração de hemoglobina.

A presença e a intensidade dos sintomas dependem da velocidade de instalação da anemia e da capacidade compensatória cardiovascular e pulmonar. As anemias podem ser classificadas de vários modos, mas, provavelmente, a maneira mais útil para uma abordagem clínica eficiente é a associação da classificação fisiopatológica e da morfológica, porque elas são facilmente aplicáveis a partir da contagem de reticulócitos e dos índices hematimétricos encontrados no hemograma.

Do ponto de vista fisiopatológico, as anemias classificam-se em: anemias por falta de produção ou hiporregenerativas; por excesso de destruição ou regenerativas; e por perdas sanguíneas.

É importante incluir a contagem de reticulócitos em pacientes com suspeita de anemia, porque ela permite dirigir a investigação para dois grandes grupos: anemias por falta de produção ou anemias por excesso de destruição.

As anemias por falta de produção caracterizam-se por número inapropriadamente baixo de reticulócitos e são causadas por falta de fator de crescimento da linhagem eritroide (eritropoetina); falta de parênquima medular para a produção de glóbulos vermelhos (substituição gordurosa, fibrose, infiltração por células tumorais); falta de elementos essenciais à produção de glóbulos vermelhos como ferro, vitamina B12 e ácido fólico.

As anemias por excesso de destruição (hemolíticas) caracterizam-se por reticulocitose e ocorrem por defeito intrínseco dos eritrócitos (p. ex. defeitos na membrana, eritroenzimopatias, hemoglobinopatias, talassemias e hemoglobinúria paroxística noturna) ou por defeito extrínseco aos eritrócitos (p. ex. malária, venenos e toxinas, anemias imuno-hemolíticas).

Do ponto de vista morfológico as anemias classificam-se em microcíticas e hipocrômicas, macrocíticas e normocíticas e normocrômicas, de acordo com os índices hematimétricos presentes no hemograma. A morfologia dos eritrócitos, observada no esfregaço de sangue periférico, é uma ferramenta muito importante e, por vezes, fundamental para o diagnóstico.

Na abordagem de um paciente com anemia, todos os aspectos da anamnese e do exame físico são importantes para o diagnóstico, devendo ser pesquisados história familiar, história ocupacional, hábitos domésticos, hobbies e viagens.

Referências bibliográficas

- Lambert JF, Beris P. Pathophysiology and differencial diagnosis of anaemia. In: Beaumont C, Beris P, Beuzard Y, Brugnara C, eds. Disorders of iron homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis. Paris: European School of Haematology; 2006. p.409-19.
- Means, Jr RT, Glader B. Anemia: general considerations. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means, Jr RT, eds. Wintrobe's clinical hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.779-809.
- Varat MA, Adolph RJ, Fowler NO. Cardiovascular effects of anemia. Am Heart J. 1972;83:415-26.
- Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood. 2006;108:2509-19.
- Fisch P, Handgretinger R, Schaefer HE. Pure red cell aplasia. Br J Haematol. 2000;111:1010-22.
- Djaldetti M, Blay A, Bergman M, Salman H, Bessler H. Pure red cell aplasia a rare disease with multiple causes. Biomed Pharmacother. 2003;57:326-32.
- Gazda HT, Sieff CA. Recent insights into the pathogenesis of Diamond-Blackfan anaemia. Br J Haematol. 2006;135:149-57.
- Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. Clin Microbiol Rev. 2002;15:485--505.
- Beyne-Rauzy O, Laurent G, Adoue D. Myelodysplastic syndromes in adults. Presse Med. 2007;36:481-91.
- Shadduck RK, Latsko JM, Rossetti JM, Haq B, Abdulhaq H. Recent advances in myelodysplastic syndromes. Exp Hematol. 2007;35:137-43.
- Littlewood T, Mandelli F. The effects of anemia in hematologic malignancies: more than a symptom. Semin Oncol. 2002;29:40-4.
- Ahmed A, Chang CC. Chronic idiopathic myelofibrosis: clinicopathologic features, pathogenesis, and prognosis. Arch Pathol Lab Med. 2006;130:1133-43.
- Nangaku M, Eckardt KU. Pathogenesis of renal anemia. Semin Nephrol. 2006;26:261-8.
- Mitra PK, Bradley JR. Chronic kidney disease in primary care. J R Soc Med. 2007;100:40-5.
- Kerr PG. Renal anaemia: recent developments, innovative approaches and future directions for improved management. Nephrology (Carlton). 2006;11: 542-8
- Moestrup S. New insights into carrier binding and epithelial uptake of the erythropoietic nutrients cobalamin and folate. Curr Opin Hematol. 2006;13:119-23.
- Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. Am Fam Physician. 2007;75:671-8.
- Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. Clin Med Res. 2006;4:236–41.
- Wickramasinghe SN. Diagnosis of megaloblastic anaemias. Blood Rev. 2006;20: 299-318.
- Cavill I, Auerbach M, Bailie GR, Barrett-Lee P, Beguin Y, Kaltwasser P, et al. Iron and the anaemia of chronic disease: a review and strategic recommendations. Curr Med Res Opin. 2006;22:731-7.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005;352: 1011-23.
- Dhaliwal G, Cornett PA, Tierney Jr. LM. Hemolytic anemia. Am Fam Physician. 2004;69:2599-606.
- Iolascon A, Perrotta S, Stewart GW. Red blood cell membrane defects. Rev Clin Exp Hematol. 2003;7:22-56.
- Bolton-Maggs PH, Stevens RF, Dodd NJ, Lamont G, Tittensor P, King MJ. General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. Br J Haematol. 2004;126:455-74.
- Delaunay J. The hereditary stomatocytoses: genetic disorders of the red cell membrane permeability to monovalent cations. Semin Hematol. 2004;41:165-72.
- Ronquist G, Theodorsson E. Inherited, non-spherocytic haemolysis due to deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase. Scand J Clin Lab Invest. 2007;67(1):105-11.
- Zanella A, Fermo E, Bianchi P, Valentini G. Red cell pyruvate kinase deficiency: molecular and clinical aspects. Br J Haematol. 2005;130:11-25.
- Frenette PS, Atweh GF. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. J Clin Invest. 2007;117:850-8.
- Madigan C, Malik P. Pathophysiology and therapy for haemoglobinopathies. Part I: sickle cell disease. Expert Rev Mol Med. 2006;8(9):1-23.

- Redding-Lallinger R, Knoll C. Sickle cell disease pathophysiology and treatment. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2006;36:346-76.
- Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. Blood Rev. 2007;21:37-47.
- Urbinati F, Madigan C, Malik P. Pathophysiology and therapy for haemoglobinopathies. Part II: thalassaemias. Expert Rev Mol Med. 2006;8:1-26.
- 33. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. N Engl J Med. 2005;353:1135-46.
- Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Survival and complications in thalassemia. Ann N Y Acad Sci. 2005;1054:40-7.
- Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol. 2007;137:181-92.
- Franchini M. Thrombotic microangiopathies: an update. Hematology. 2006;11: 139-46.
- George JN. Evaluation and management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. J Intensive Care Med. 2007;22:82-91.
- Bottomley SS. Congenital sideroblastic anemias. Curr Hematol Rep. 2006;5: 41-9.
- 39. Alcindor T, Bridges KR. Sideroblastic anaemias. Br J Haematol. 2002;116:733-43.

Sandra Fátima Menosi Gualandro

SUMÁRIO

Introdução, 43

Etiologia, 43

Quadro clínico, 44

Anamnese, 44

Exame físico, 45

Diagnóstico/exames complementares, 45

Diagnóstico diferencial, 46

Tratamento, 47

Considerações finais, 48

Referências bibliográficas, 49

Introdução

A deficiência de ferro é uma das deficiências nutricionais de maior prevalência, presente em aproximadamente 20% dos seres humanos¹. A anemia ferropênica, por sua vez, é uma das doenças mais frequentes do mundo, acometendo 500 a 600 milhões de pessoas². É associada à redução da capacidade de trabalho em adultos e ao desenvolvimento mental e motor anormal na criança². É a principal causa de anemia microcítica e hipocrômica.

Em indivíduos normais, o conteúdo corpóreo total de ferro é mantido dentro de limites estreitos, sendo as perdas repostas pela dieta. O organismo perde em média 1 mg de ferro/dia pela descamação celular, pois não há via ativa de excreção de ferro3. As mulheres em idade reprodutiva têm perdas maiores em razão da menstruação e da gravidez. A dieta ocidental normal fornece aproximadamente 15 mg de ferro/dia, dos quais 5 a 10% são absorvidos no intestino delgado proximal, principalmente no duodeno4. Nos estados de sobrecarga de ferro, a absorção diminui e, quando ocorre depleção de ferro, a absorção aumenta5. O ferro da dieta está disponível em duas formas: o ferro heme, presente nas carnes, e o ferro não heme, presente em vegetais e outros alimentos de consumo cotidiano. O ferro mais bem absorvido é o heme, que praticamente não sofre interferência de fatores facilitadores ou inibidores^{6,7}. O principal componente da dieta é o ferro não heme, cuja biodisponibilidade8 requer digestão ácida e sofre interferência de vários fatores facilitadores, como o ácido ascórbico^{9,10} e a carne¹¹, e de inibidores, como o cálcio¹², as fibras¹³, o vinho¹⁴ e os polifenóis⁵ presentes no chá e no café.

O conteúdo de ferro no organismo de um homem adulto é aproximadamente 50 mg/kg e de uma mulher adulta, 35 mg/kg. O ferro circulante corresponde a aproximadamente 0,1% do conteúdo corpóreo. O ferro circula ligado a uma proteína transportadora, a transferrina. As formas de estoque (ferritina e hemossiderina) constituem aproximadamente 30% do ferro total, sendo aproximadamente 1 g no homem adulto¹⁵.

Etiologia

As principais causas de carência de ferro¹⁵ estão resumidas no Quadro 1.

A deficiência de ferro ocorre quando sua demanda é maior do que sua absorção pela dieta. Exemplos dessa situação são a gravidez e o crescimento acelerado na infância. A gravidez é um período marcado por grande aumento da demanda para suprir, além das perdas basais (± 230 mg), as necessidades do feto (± 270 mg), da placenta e do cordão umbilical (± 90 mg), do aumento da massa eritrocitária (± 450 mg) e as perdas por ocasião do parto (± 150 mg)2. Nas crianças de até 2 anos de idade, o crescimento acelerado está frequentemente associado ao erro alimentar, favorecendo o balanço negativo de ferro e a instalação da anemia ferropênica16. Fora das condições fisiológicas de aumento da demanda, a causa mais comum de anemia ferropênica em adultos é a perda de sangue. Considerando que 1 mL de sangue contém cerca de 0,5 mg de ferro, perdas de 3 a 4 mL/dia (1,5 a 2 mg de ferro) são suficientes para causar um balanço negativo de ferro. A dieta deficiente isolada não é causa frequente de carência de ferro, mas a sua associação com perdas excessivas ou com o aumento da demanda aumenta o risco de instalação de anemia. Nas mulheres em idade reprodutiva, a principal causa é a perda menstrual excessiva. As perdas menstruais dependem da intensidade do fluxo, sendo em média 30 mL, podendo variar amplamente de mulher para mulher, mas sendo geralmente constantes na mesma mulher¹⁷. Nas mulheres após a menopausa e nos homens, as perdas gas-

Perda de sangue	Perdas menstruais excessivas
	Doenças do trato gastrintestinal: varizes, hérnia de hiato, úlcera péptica, doenças inflamatórias intestinais, diverticulose, hemorroidas, câncer de estômago e intestino, angiodisplasia e telangiectasia hemorrágica familiar, ancilostomíase
	Doadores habituais de sangue
	Outras: hemoglobinúria paroxística noturna e outras hemoglobinúrias, distúrbios da hemostasia, hematúria, hemoptise, epistaxe, perda nosocomial e sangramento autoinduzido, insuficiência renal crônica em hemodiálise, uso de anti-inflamatórios e anticoagulantes
Má absorção	Doença celíaca, gastrite atrófica, gastrectomia, cirurgias bariátricas
	H. pylori?
Aumento fisiológico da demanda	Crescimento, gravidez e lactação
Dieta	Vegetarianos, crianças entre 6 meses e 2 anos, idosos
Indeterminada	Em 15 a 20% dos casos a causa não é esclarecida

trintestinais são as mais frequentes. Nos indivíduos acima de 65 anos, é relevante a associação entre neoplasia gastrintestinal e anemia ferropênica18. Os pacientes com insuficiência renal em tratamento com hemodiálise podem tornar-se deficientes em ferro por conta das restrições da dieta, das perdas na diálise e da estimulação exógena da eritropoese pela eritropoetina 19,20. Os doadores habituais de sangue, especialmente mulheres, podem eventualmente sofrer depleção dos estoques de ferro, uma vez que 500 mL de sangue doado representam uma perda de aproximadamente 250 mg de ferro. Deficiência de ferro tem sido observada também em corredores regulares, competitivos e de longa distância²¹. Parecem fatores importantes para perda de ferro nesta população a hemólise mecânica que pode acompanhar o exercício extenuante, resultando em hemoglobinúria, e a perda sanguínea nas fezes que, após uma corrida ou um treinamento intenso, pode variar de 2 a 7 mL/dia.

Outra causa de balanço negativo de ferro é a diminuição da absorção. A causa mais comum de diminuição de absorção de ferro é a acloridria. A acidez gástrica facilita a absorção do ferro não heme, estando tal absorção muito prejudicada nos indivíduos com gastrite atrófica. As gastrectomias causam o mesmo efeito, sendo a diminuição da absorção agravada quando há também exclusão do trânsito pelo duodeno¹⁵. As cirurgias bariátricas também podem causar dificuldade de absorção de ferro²². Na doença celíaca, a deficiência de ferro ou a anemia ferropênica pode ser a primeira manifestação, na ausência de queixa de diarreia²³. A infecção por Helicobacter pylori, com ou sem gastrite autoimune coexistente, tem sido implicada como causa de anemia ferropênica inexplicada ou resistente ao tratamento²⁴.

Os principais grupos de risco para desenvolver carência de ferro² são:

- Crianças entre 6 meses e 2 a 3 anos.
- Gestantes.
- Doadores regulares de sangue.
- Atletas em treinamento.
- Comunidades com baixa ingestão de ferro heme.

Quadro clínico

Anamnese

Como a instalação da anemia decorrente de carência de ferro é lenta, o organismo se adapta e suporta, de forma praticamente assintomática, níveis muito baixos de hemoglobina. Os sintomas mais comuns, quando presentes, são relacionados à anemia. Fadiga, perda da capacidade de exercer as atividades habituais, irritabilidade, cefaleia, palpitações e dispneia aos esforços podem ocorrer. Fadiga é particularmente comum, presente inclusive na deficiência de ferro sem anemia. O desempenho muscular encontra-se prejudicado, assim como a capacidade de trabalho. Um sintoma peculiar é a perversão do apetite (pica), em que o paciente relata vontade de comer terra, reboco de parede, tijolo, gelo, arroz cru, alimentos crocantes etc.¹⁵.

A deficiência de ferro é sempre secundária, portanto é fundamental investigar a causa básica para estabelecer o tratamento correto. Nas crianças, é importante afastar condições adversas ao nascimento (parto gemelar, prematuridade, ordenha de cordão), assim como detalhar os hábitos alimentares, principalmente a partir dos 6 meses de idade.

Nas mulheres em idade reprodutiva, a principal causa, como já citado, é a perda menstrual exagerada. Nem sempre é fácil quantificar esta perda, principalmente nos casos de mulheres com perdas abundantes, porém constantes. O interrogatório cuidadoso auxilia o diagnóstico. Deve incluir o número de absorventes utilizados por dia, a incapacidade de controlar o fluxo utilizando apenas absorventes, a presença e o tamanho de coágulos (maiores que 2 cm ou se persistirem mais do que 1 dia), o intervalo entre os ciclos e a duração deles, laqueadura prévia e uso de DIU, que aumentam as perdas²⁵. A história gestacional e os antecedentes obstétricos são informações relevantes.

Nas mulheres que não menstruam e nos homens, deve-se questionar perdas fecais, presença de hemorróidas, hábito intestinal, uso de medicamentos, especialmente anti-inflamatórios, antiagregantes e anticoagulantes, antecedentes mórbidos como cirurgias gástricas e anemia previamente tratada com ferro. Disfagia progressiva pode acompanhar a anemia ferropênica (síndrome de Plummer Vinson ou de Paterson Kelly)²⁶. Nos adultos, a caracterização dos hábitos alimentares tem importância, porque as pessoas com baixa ingestão de ferro heme, assim como os vegetarianos, têm estoques menores de ferro, sendo mais suscetíveis à instalação da anemia ferropênica na presença de aumento da demanda ou de perdas.

Exame físico

Pouco se encontra além de mucosas descoradas. Geralmente, os pacientes não apresentam taquicardia, por conta da adaptação à anemia. A língua pode perder as papilas filiformes. Nos casos de longa duração, pode haver queilite angular (Figura 1) e alterações ungueais (estrias longitudinais e deformidades como unha em colher). Nos casos associados à telangiectasia hemorrágica familiar (doença de Rendu Osler Weber) (Figura 2), pode haver alterações características na pele e mucosas.

Diagnóstico/exames complementares

As principais alterações laboratoriais encontradas nas anemias por deficiência de ferro estão apresentadas no

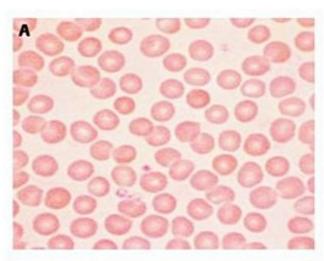
Figura 1. Queilite angular em paciente com anemia ferropênica de longa duração.

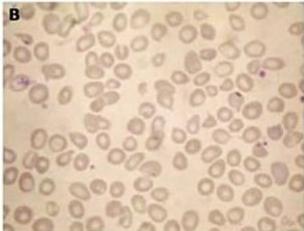


Figura 2. Telangiectasias em mão de paciente com doença de Rendu Osler Weber.

Quadro 2. A anemia ferropênica é caracteristicamente hipocrômica e microcítica (volume corpuscular médio < 80 fl) (Figura 3). Do ponto de vista fisiopatológico, é uma anemia por falta de produção, causada pela depleção de um dos elementos essenciais à eritropoese, no caso o ferro, portanto com número inapropriadamente baixo de reticulócitos para o grau de anemia. A deficiência de ferro ocorre em vários estágios. Antes da instalação da anemia, existe depleção dos estoques de ferro, caracterizada por níveis reduzidos de ferritina sérica (ferritina sérica ≤ 12 ng/mL)² seguida por aumento da capacidade total de ligação de ferro, diminuição da saturação da transferrina, aumento dos receptores solúveis da transferrina, eritropoese deficiente em ferro com o aparecimento de microcitose e, finalmente, queda da concentração de hemoglobina e anemia2. Os índices hematimétricos, como volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), estão reduzidos, particularmente o VCM e o HCM. O RDW (red cell distribution width), um índice que reflete o grau de anisocitose (índice de variação de volume) dos glóbulos vermelhos, aumenta à medida que a microcitose se instala. É o parâmetro que se altera mais precocemente nas anemias por deficiências nutricionais, especialmente nos casos de anemia por deficiência de ferro²⁷.

A redução da ferritina sérica é o melhor exame para comprovar deficiência de ferro. A concentração de ferriti-





■ Figura 3. Eritrócitos hipocrômicos e microcíticos em sangue periférico de paciente com anemia ferropênica (B) comparado a um esfregaço de sangue normal (A) (coloração de Leishman).

Hemograma	Anemia hipocrômica e microcítica
	↓Hb, ↓VCM, ↓HCM, ↓CHCM, ↑RDW
Perfil de ferro e ferritina sérica	↓do ferro sérico, ↑da apacidade total de ligação do ferro, ↓saturação da transferrina
	↓Ferritina sérica

na normal ou elevada, no entanto, não exclui carência, visto que a ferritina pode aumentar em doenças inflamatórias, infecciosas e neoplásicas e também após a ingestão de bebidas alcoólicas^{2,15,28}. A dosagem sérica dos receptores da transferrina, um exame mais novo e ainda não adequadamente padronizado para uso na rotina, é inversamente relacionada à gravidade da deficiência de ferro²⁸ e pode ser útil para distinguir deficiência de ferro de anemia das doenças crônicas. Em situações de exceção, em que coexistem diferentes doenças e é importante a confirmação da ferropenia, pode ser necessária a realização de mielograma com coloração pelo azul da Prússia, para determinar a presença ou a ausência de ferro nos grumos do esfregaço de medula óssea (Figura 4). Para evitar resultados falso-negativos, o material analisado deve ser rico em grumos.

Após o diagnóstico laboratorial de anemia ferropênica, deve ser feita a investigação rigorosa de perdas, co-

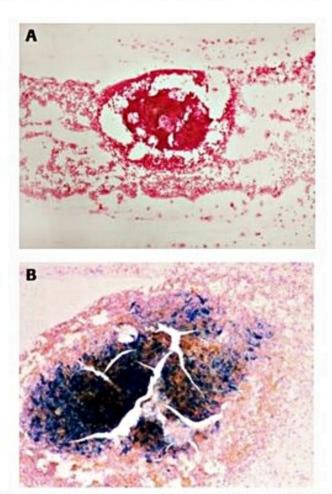


Figura 4. Medula óssea corada pelo azul da Prússia (coloração de Perís). A: o contraste entre o grumo sem ferro em um paciente com depleção dos estoques de ferro. B: grumo intensamente corado em um paciente com sobrecarga de ferro.

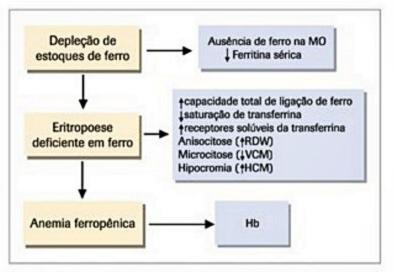


Figura 5. Estágios da instalação da deficiência de ferro com as respectivas alterações laboratoriais.

meçando pelas mais comuns (ginecológicas e gastrintestinais) (Figura 6). As perdas intestinais intermitentes podem ser difíceis de diagnosticar, e a pesquisa deve ser exaustiva²⁹. Em uma coorte de indivíduos acima de 65 anos com anemia ferropênica, foi encontrada neoplasia gastrintestinal em 9% dos casos, durante a investigação 30. Nos casos associados a disfagia (síndrome de Plummer Vinson ou Paterson Kelly), a endoscopia digestiva alta revela a presença de pregas na mucosa esofágica, que podem eventualmente causar estreitamento do lúmen e obstruções de graus variados26. Na ausência de sintomas, métodos de triagem não invasivos podem ser úteis para pesquisa de doença celíaca (anticorpos antiendomísio e antigliadina), de gastrite atrófica autoimune (gastrina sérica, anticorpos anticélula parietal) e de infecção por H. pylori (teste respiratório da urease)28.

Diagnóstico diferencial

No Capítulo 5 desta seção encontra-se o algoritmo diagnóstico para as anemias hipocrômicas e microcíticas.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com outras causas de microcitose, como talassemias, anemia sideroblástica congênita (rara), envenenamento por chumbo (raro) e, eventualmente, anemia das doenças crônicas. Entre estas, as formas de menor gravidade da betatalassemia são as mais comuns. O diagnóstico de betatalassemia é feito pela eletroforese de hemoglobina, que evidencia níveis elevados de hemoglobina A2. A anemia das doenças crônicas é a mais frequentemente encontrada em pacientes internados em hospitais gerais e pode ser discretamente microcítica. Ela é de intensidade leve a moderada e caracteriza-se por ferro sérico reduzido, capacidade total de ligação do ferro normal ou reduzida, saturação da transferrina normal ou pouco diminuída e ferritina elevada. Um outro tipo de anemia microcítica é a sideroblástica congênita, uma doença rara que se caracteriza pela presença de sideroblastos em anel ao mielograma e por níveis elevados de saturação da transferrina e de ferritina sérica. Um certo contingente de casos de microcitose e hipocromia, com

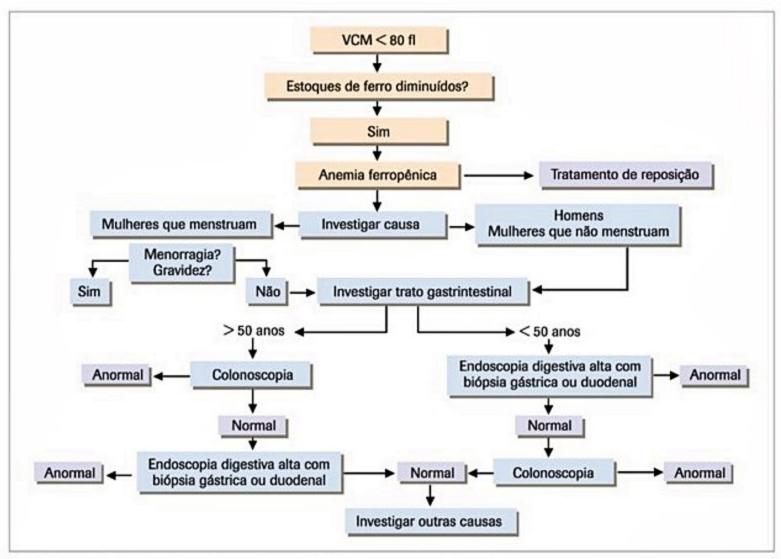


Figura 6. Investigação diagnóstica de anemia microcítica.º VCM: volume corpuscular médio.

ou sem anemia, permanece sem diagnóstico após a exclusão das principais causas. Estes casos podem ser decorrentes de alfatalassemia.

Tratamento

O tratamento de escolha é a reposição de ferro por via oral³¹, além do tratamento, sempre que possível, da doença de base. O composto mais comumente utilizado para reposição de ferro é o sulfato ferroso¹⁵ na dose de 120 a 180 mg de ferro elementar/dia. Efeitos colaterais ocorrem em 10 a 20% dos pacientes, sendo os mais comuns a distensão abdominal, a diarreia e a obstipação intestinal. A administração do medicamento junto com as refeições diminui o desconforto abdominal, levando à melhor adesão ao tratamento, o que compensa a menor absorção¹⁵. Nos casos de intolerância, pode-se tentar a substituição por medicamentos líquidos, os quais permitem melhor titulação da dose.

Após três semanas de tratamento, observa-se um aumento médio de 2 g/dL na dosagem de hemoglobina. O VCM aumenta gradativamente à medida que a população microcítica vai sendo substituída pela população normal. Os reticulócitos podem aumentar, mas não são um indicador confiável de resposta. O tratamento visa a normalização da concentração de hemoglobina e a reposição dos estoques de ferro. Dependendo da doença de base, dura em torno de 6 meses. Após a normalização dos níveis de hemoglobina e do VCM, deve-se continuar o tratamento por 3 a 6 meses para reposição dos estoques de ferro.

A seguir, estão detalhados os principais pontos do tratamento:

- Repor os estoques de ferro é apenas parte do tratamento.
 - Identificar e tratar a causa de base é fundamental:
 - a) A causa é definida em 80 a 85% dos casos.
- b) Compostos de ferro podem ser administrados por via oral e endovenosa.
 - 3. Terapêutica de escolha:
- a) Compostos de ferro por via oral (drágeas, xaropes, gotas pediátricas). A dose é calculada com base na quantidade de ferro elementar por unidade da preparação.
- b) Doses: para adultos, de 120 a 180 mg de ferro elementar/dia, divididos em 2 a 3 tomadas, durante as refeicões.
 - 4. Aspectos práticos:
 - a) A absorção é melhor com o estômago vazio.
- b) A intolerância gastrintestinal é maior com o estômago vazio.

- c) É sábio recomendar a ingestão do medicamento durante as refeições.
- d) A diminuição da absorção é compensada pelo aumento da adesão ao tratamento.
- e) A absorção aumenta em presença de suco de laranja^{9,10} e de carne¹¹.
- f) É inibida por cereais¹³, chá⁵, leite¹² e medicações que diminuem o pH gástrico³².
- g) Não é necessário utilizar as doses máximas se houver intolerância³¹.
- h) Preparações líquidas que permitem titular as doses devem ser tentadas antes de desistir da via oral.
 - 5. Falhas de tratamento2:
 - a) Falta de adesão é a causa mais comum.
- b) Diagnóstico incorreto: afastar talassemia minor e anemia de doenças crônicas.
- c) Doença crônica associada: infecção, neoplasia, colagenoses.
- d) Sangramento excessivo com perdas maiores que a reposição.
- e) Outras deficiências associadas (vitamina B12, ácido fólico).
 - f) Má absorção do medicamento (rara).
 - 6. Tratamento parenteral:
- a) Tão efetivo quanto o oral, mais perigoso e de custo mais elevado.
 - b) Indicações31,33:
 - Intolerância real ao medicamento por via oral.
- Perdas muito intensas, mais rápidas do que a reposição oral (p. ex., telangiectasia hemorrágica hereditária, angiodisplasia intestinal).
- Doenças do trato gastrintestinal nas quais os sintomas possam se agravar por tratamento oral (p. ex., doenças inflamatórias intestinais).
- Necessidade de reposição rápida dos estoques, como ocorre antes de grandes cirurgias.
- Tratamento da anemia da insuficiência renal crônica em fase dialítica e, eventualmente, em fase pré-dialítica.
 - c) Doses, vias de administração e reações adversas:
- Dose de ferro parenteral: a dose total é calculada com base na quantidade necessária para restaurar os níveis de hemoglobina mais uma quantidade adicional para repor os estoques.
- Vias de administração: a administração parenteral pode ser feita por via intramuscular ou endovenosa:
 - Via intramuscular: em desuso atualmente¹⁵.
- Via endovenosa: tem a vantagem de possibilitar a administração de doses maiores por vez, evitando o desconforto e a inconveniência de repetidas injeções. A infusão, ao invés da administração direta, diminui o risco de hipotensão. Deve ser feita uma dose de teste antes da administração da dose completa, em local com disponibilidade de suporte para reversão de parada cardiorrespiratória. Se não ocorrer nenhuma reação adversa durante um período de aproximadamente 15 minutos, o restante da dose pode ser administrado. Em geral, a reposição é feita administrando-se uma infusão de 200 mg de ferro elementar diluído conforme as recomendações,

em infusão de 2 horas³⁴, 2 vezes/semana, até completar a dose calculada. Existe também a possibilidade, não aprovada universalmente, de administração da dose total, na forma de ferro dextran, em infusão contínua³⁵ ou subdividida em 2 ou 3 infusões³⁶, iniciando-se com 20 gotas/minuto por 5 minutos. Se não ocorrerem efeitos colaterais, a infusão pode ser aumentada para 40 a 60 gotas/min¹⁵. Reações adversas tardias são mais comuns com este esquema de reposição¹⁵.

- Reações adversas: as reações adversas podem ser locais ou sistêmicas;
 - Reações locais:
- Dor na veia injetada, vermelhidão e gosto metálico, especialmente com a administração rápida do medicamento³³.
 - Reações sistêmicas:
- Imediatas: hipotensão, cefaleia, mal-estar, urticária, náusea e anafilaxia.
 - Tardias: linfadenopatia, mialgia, artralgia e febre.

A maioria é leve e transitória. A anafilaxia pode ser fatal³⁷. Em um estudo com 481 pacientes tratados, reações ocorreram em 26%, sendo 0,6% reações anafiláticas e 1% reações tardias graves³³.

Considerações finais

A anemia ferropênica é extremamente frequente, sendo a primeira hipótese na presença de anemia hipocrômia e microcítica.

A carência de ferro, quando descoberta antes da instalação da anemia, deve ser investigada da mesma forma. É sempre uma ocorrência secundária, sendo fundamental pesquisar exaustivamente as causas. Nem sempre a identificação de perdas gastrintestinais é rápida e fácil, especialmente nas angiodisplasias intestinais ou nos casos de doença celíaca assintomática. Nos pacientes acima de 65 anos de idade, deve-se ter em mente a associação entre neoplasias gastrintestinais e anemia ferropênica. O papel da erradicação da infecção por *H. pylori* nos casos inexplicados ou refratários ao tratamento está em estudo.

A redução da concentração de ferritina sérica é o indicador mais poderoso de carência de ferro, mas a sua ausência não exclui o diagnóstico.

A causa mais frequente de falha na resposta ao tratamento é a falta de adesão ao mesmo e não a falta de absorção do medicamento.

Nos casos em que for realizada prova terapêutica baseada no quadro clínico e no hemograma, na ausência de resposta após um mês, recomenda-se a determinação do perfil do ferro e da ferritina sérica. Se não for comprovada a carência de ferro, prosseguir na investigação, realizando eletroforese de hemoglobina para pesquisa de betatalassemia, que é o principal diagnóstico diferencial nestes casos.

A melhor forma de tratamento é a administração de sais de ferro por via oral. A via parenteral tem indicações específicas e pode ser associada, embora raramente, a eventos adversos graves.

Referências bibliográficas

- Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Iron deficiency: the global perspective. Adv Exp Med Biol. 1994;356:219-28.
- Baynes RD. Iron deficiency. In: Brock JH, Halliday JW, Pippard MJ, Powell LW, (eds.). Iron metabolism in health & disease. London: WB Saunders; 1994. p. 189-225.
- Green R, Charlton R, Seftel H, Bothwell T, Mayet F, Adams B, et al. Body iron excretion in man: a collaborative study. Am J Med. 1968;45:336-53.
- 4. Heinrich HC. Iron deficiency without anemia. Lancet. 1968;2:460.
- Skikne B, Baynes RD. Iron absorption. In: Brock JH, Halliday JW, Pippard MJ, Powell LW (eds.). Iron metabolism in health & disease. London: WB Saunders; 1994. p. 151-87.
- Hallberg L. Bioavailability of dietary iron in man. Annu Rev Nutr. 1981;1:123-47.
- Bjorn-Rasmussen E, Hallberg L, Isaksson B, Arvidsson B. Food iron absorption in man. Applications of the two-pool extrinsic tag method to measure heme and nonheme iron absorption from the whole diet. J Clin Invest. 1974;53:247-55.
- Reddy MB, Hurrell RF, Cook JD. Estimation of nonheme-iron bioavailability from meal composition. Am J Clin Nutr. 2000;71:937-43.
- Lynch SR, Cook JD. Interaction of vitamin C and iron. Ann N Y Acad Sci. 1980;355:32-44.
- Cook JD, Reddy MB. Effect of ascorbic acid intake on nonheme-iron absorption from a complete diet. Am J Clin Nutr. 2001;73:93-8.
- Cook JD, Monsen ER. Food iron absorption in human subjects. III. Comparison
 of the effect of animal proteins on nonheme iron absorption. Am J Clin Nutr.
 1976:29:859-67.
- Hallberg L, Rossander-Hulten L, Brune M, Gleerup A. Calcium and iron absorption: mechanism of action and nutritional importance. Eur J Clin Nutr. 1992;46:317-27.
- Brune M, Rossander-Hulten L, Hallberg L, Gleerup A, Sandberg AS. Iron absorption from bread in humans: inhibiting effects of cereal fiber, phytate and inositol phosphates with different numbers of phosphate groups. J Nutr. 1992;122(3):442-9.
- Cook JD, Reddy MB, Hurrell RF. The effect of red and white wines on non-heme iron absorption in humans. Am J Clin Nutr. 1995;61:800-4.
- Andrews NC. Iron deficiency and related disorders. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means Jr RT (eds.). Wintrobe's clinical hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 810-834.
- Domellöf M. Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2007;10(3):329-35.
- Hallberg L, Hogdhal AM, Nilsson L, Ribo G. Menstrual blood loss a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. Acta Obstet Gynecol Scand. 1966;45:320-51.

- Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. Am Fam Physician. 2007;671-8.
- 19. Eckardt KU. Pathophysiology of renal anemia. Clin Nephrol. 2000;53:52-8.
- Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. Blood. 2000;96:823-33.
- 21. Dang CV. Runner's anemia. JAMA. 2001;286:714-6.
- ten Broeke R, Bravenboer B, Smulders FJF. Iron deficiency before and after bariatric surgery: the need for iron supplementation. Neth J Med. 2013;71:412-7
- Dickey W, Hughes D. Prevalence of celiac disease and its endoscopic markers among patients having routine upper gastrointestinal endoscopy. Am J Gastroenterol. 1999;94:2182-6.
- Hershko C, Ianculovich M, Souroujon M. A hematologist's view of unexplained iron deficiency anemia in males: Impact of helicobacter pylori eradication. Blood Cells Molecul Dis. 2007;38:45-53.
- Hefnawi F, Askalani H, Zaki K. Menstrual blood loss with copper intrauterine device. Contraception. 1974;9:133-9.
- Chisholm M. Tissue changes associated with iron deficiency. Clin Haematol. 1973;2:303-21.
- Perkins SL. Examination of the blood and bone marrow. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means Jr RT (eds.). Wintrobe's clinical hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 1-20.
- Hershko C. Prevalence and causes of iron deficiency. In: Beaumont C, Beris P, Beuzard Y, Brugnara C (eds.). Disorders of iron homeostasis, crythrocytes, crythropoiesis. Paris: European School of Haematology; 2006. p. 409-19.
- Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. British Society of Gastroenterology. Gut. 2000;46(Suppl 4):iv1-iv5.
- Ioannou GN, Rockey DC, Bryson CL, Weiss NS. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy a population-based cobort study. Am J Med. 2002;113:276-80.
- Crosby WH. The rationale for treating iron deficiency anemia. Arch Intern Med. 1984;144:471-72.
- Sharma VR, Brannon MA, Carloss EA. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. South Med J. 2004;97:887-9.
- Hamstra RD, Block MH, Shocket AL. Intravenous iron dextran in clinical medicine. JAMA. 1980;243:1726-31.
- Chandler G, Harchowal J, Macdougall IC. Intravenous iron sucrose: establishing a safe dose. Am J Kidney Dis. 2001;38:988-91.
- Auerbach M, Witt D, Toler W, Fierstein M, Lerner RG, Ballard H. Clinical use of total dose intravenous infusion of iron dextran. J Lab Clin Med. 1988;111:566-70.
- Barton JC, Barton EH, Bertoli LF, Gothard CH, Sherrer JS. Intravenous iron dextran therapy in patients with iron deficiency and normal renal function who failed to respond to or did not tolerate oral iron supplementation. Am J Med. 2000;109:27-32.
- Becker CE, MacGregor RR, Walker KS, Jandl JH. Fatal anaphylaxis after intramuscular iron-dextran. Ann Intern Med. 1966;65:745-8.



Anemias Hemolíticas

Sandra Fátima Menosi Gualandro Guilherme Henrique Hencklain Fonseca Paulo Augusto Achucarro Silveira

SUMÁRIO

Introdução, 50

Patogênese e classificação, 51

Abordagem do paciente com suspeita de anemia hemolítica, 51

Anemias hemolíticas hereditárias, 52

Anemias hemolíticas adquiridas, 52

Anemias hemolíticas autoimunes (AHAI), 52

Anemias hemolíticas traumáticas e microangiopáticas, 55

Hemoglobinúria paroxística noturna, 56

Considerações finais, 58

Referências bibliográficas, 58

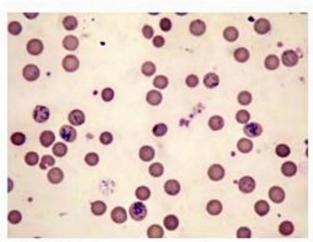


Figura 1. Reticulocitose em esfregaço de sangue periférico (coloração de Leishman).

Introdução

As anemias hemolíticas caracterizam-se por sinais de destruição excessiva de eritrócitos acompanhados de sinais de resposta medular. Ela é evidenciada pela presença de reticulocitose (Figura 1) e eventualmente de eritroblastos circulantes (células eritroides nucleadas mais jovens do que os reticulócitos) (Figura 2). Sob condições máximas de estímulo, a medula óssea é capaz de aumentar sua produção em 6 a 8 vezes. A hiperplasia da série vermelha é a principal alteração evidenciada na medula óssea em vigência de hemólise. Dessa forma, é possível compensar encurtamentos da vida média dos eritrócitos para 15 a 20 dias, sem desenvolvimento de anemia. Essa condição é chamada de estado hemolítico compensado. Quando a taxa de destruição é muito elevada e excede a capacidade compensatória da medula, instala-se o quadro de anemia hemolítica1.

Ao lado dos sinais de resposta medular, existem os sinais de destruição excessiva dos eritrócitos, que podem ocorrer no interior dos macrófagos teciduais (extravascular) ou na circulação (intravascular). Os principais desses sinais são:

Hiperbilirrubinemia: é a característica da destruição excessiva de eritrócitos, embora ocasionalmente esteja em níveis normais. Na hemólise, a elevação de bilirrubina (BR) ocorre às custas da fração não conjugada (BR indireta) e, portanto, não é eliminada pela urina.

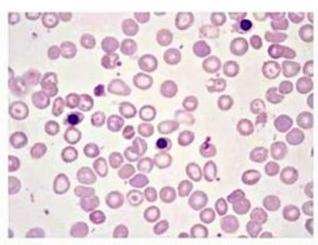


Figura 2. Eritroblastos circulantes em sangue periférico (coloração de Leishman).

- Elevação da desidrogenase lática (DHL) sérica: é frequente nas anemias hemolíticas, provavelmente por causa da liberação da enzima do eritrócito destruído para o plasma. É um achado inespecífico porque também se eleva em outras condições de lesão tecidual.
- Redução da haptoglobina sérica: pode ocorrer porque a haptoglobina liga a hemoglobina no plasma, e o complexo é removido no figado pelos hepatócitos. Apesar da função intravascular da haptoglobina, ela pode diminuir

tanto na hemólise intravascular, na extravascular e na hemólise intramedular. Também ocorre na anemia megaloblástica e em outras condições de eritropoese ineficiente.

 Sinais de hemólise intravascular: aparecem quando a destruição das hemácias ocorre na circulação e a hemoglobina é liberada no plasma. Nestas condições, podem ser observadas hemoglobinemia, hemoglobinúria e hemossiderinúria. A hemoglobinemia confere uma coloração avermelhada ao plasma que é facilmente visualizada. A hemoglobinúria acontece quando a quantidade de hemoglobina liberada no plasma excede a capacidade de ligação da haptoglobina e dímeros de hemoglobina são liberados na urina. Nesta situação, a cor da urina varia de rosada a vinhosa ou quase negra, semelhante à cor de "Coca-Cola®". A distinção entre hemoglobinúria e hematúria (eliminação de glóbulos vermelhos íntegros na urina) pode ser feita pelo exame microscópico da urina. A urina pode ficar avermelhada também pela ingestão de certos medicamentos (p. ex., pyridium), de certos alimentos, como beterraba, ou por causa da mioglobinúria secundária à lesão muscular maciça. A hemoglobina presente no filtrado glomerular é parcialmente reabsorvida pelas células tubulares proximais e metabolizada e incorporada como ferritina e hemossiderina. As células tubulares contendo ferro são posteriormente descamadas e eliminadas na urina. A hemossiderinúria, portanto, é uma evidência confiável de que hemoglobinemia ocorreu em um passado recente. Enquanto a hemoglobinemia e a hemoglobinúria aparecem rapidamente após um episódio hemolítico intravascular agudo (Figura 3), a hemossiderinúria demora vários dias para ser detectada. Nas hemólises intravasculares crônicas, geralmente a hemoglobinúria é episódica, mas a hemossiderinúria é constante. A hemossiderinúria pode ser pesquisada qualitativamente pela coloração do sedimento urinário com azul da Prússia (coloração de Perls)1.

Além dos sinais laboratoriais de hemólise, a inspeção do esfregaço de sangue periférico pode fornecer importante contribuição ao diagnóstico, uma vez que a maioria das anemias hemolíticas hereditárias apresenta morfologia eritrocitária alterada, assim como algumas anemias hemolíticas adquiridas.

Patogênese e classificação

As anemias hemolíticas podem ser classificadas de várias maneiras, nenhuma delas inteiramente satisfatória.

As anemias hemolíticas podem ser agudas ou crônicas, intravasculares ou extravasculares, causadas por defeitos intrínsecos ou extrínsecos dos eritrócitos, hereditárias ou adquiridas.

A divisão em agudas e crônicas não é útil, porque várias anemias hemolíticas crônicas cursam com episódios de hemólise aguda. A divisão em intra e extravascular é um pouco mais útil, porque as hemólises intravasculares são acompanhadas por sinais típicos, facilmente reconhecíveis.

A classificação mais útil para o clínico é a que divide as anemias hemolíticas em causadas por defeitos intrín-

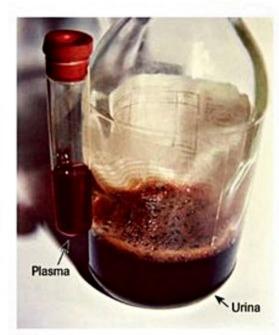


Figura 3. Plasma e urina mostrando hemoglobinemia e hemoglobinúria durante uma crise de hemólise intravascular.

secos dos eritrócitos ou secundárias a agressões dos glóbulos vermelhos normais por agentes extrínsecos (Quadro 1). A maioria dos defeitos intrínsecos é hereditária, enquanto os extrínsecos são adquiridos. Uma exceção é a hemoglobinúria paroxística noturna, que é causada por um defeito intrínseco adquirido.

Os defeitos intrínsecos dos glóbulos vermelhos são decorrentes de defeitos da membrana eritrocitária, de alterações do metabolismo celular por defeitos enzimáticos e de várias anormalidades da hemoglobina. Os principais exemplos estão citados no Quadro 1.

As anemias hemolíticas adquiridas podem ser subclassificadas de acordo com o fator extrínseco causador da hemólise. Estes fatores incluem anticorpos e causas não imunológicas, como agentes físicos, químicos e infecciosos, macro e microangiopatias, hipofosfatemia e doenças hepáticas, além da hemoglobinúria paroxística noturna, que constitui uma causa à parte¹.

Abordagem do paciente com suspeita de anemia hemolítica

Suspeita-se de anemia hemolítica diante de um paciente com anormalidades clínicas e/ou laboratoriais compatíveis com a destruição excessiva de eritrócitos. Os achados clínicos mais comuns são palidez e icterícia, acompanhadas ou não por esplenomegalia. O início pode ser abrupto ou insidioso.

As de início abrupto são, por exemplo, as transfusões incompatíveis, a ingestão de substâncias oxidantes em pacientes com deficiência de G6PD, as associadas com doenças febris agudas, a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e alguns casos de anemias hemolíticas autoimunes. Nesses casos, dores nas costas, no abdome e nas pernas são comuns, assim como cefaleia, mal-estar, calafrios e febre. Palidez, icterícia, taquicardia e outros sintomas de anemia grave podem ser proeminentes.

Anemias hemolíticas hereditárias	Anemias hemolíticas adquiridas		
Defeitos da membrana do eritrócito: síndromes esferocíticas hereditárias, síndromes eliptocíticas hereditárias, estomatocitoses hereditárias	Anemias imuno-hemolíticas: transfusão incompatível, doença hemolítica do recém-nascido, anemia hemolítica causada por anticorpos quentes (idiopática, secundária, induzida por drogas), anemia hemolítica causada por anticorpos frios, doença da crioaglutinina, hemoglobinúria paroxística a frio		
Eritroenzimopatias hereditárias: distúrbios do shunt da hexosemonofosfato e do metabolismo da glutationa (deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase - G6PD), distúrbios da via glicolítica (deficiência de piruvatoquinase - PK)	Anemias hemolíticas traumáticas e microangiopáticas: próteses valvares e outras anormalidades cardíacas, síndrome hemolítico-urêmica (SHU), púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), coagulação intravascular disseminada (CIVD), induzida por neoplasias malignas ou por medicamentos/quimioterápicos		
Defeitos hereditários da síntese da hemoglobina: hemoglobinopatias (doenças falciformes), síndromes talassêmicas	Agentes infecciosos: protozoários (malária, toxoplasmose, leishmaniose, tripanossomíase, babesiose), bactérias (bartonelose, infecção por Clostridium, cólera, febre tifoide e outras)		
	Agentes químicos, drogas e venenos: fármacos e substâncias químicas oxidantes, fármacos e substâncias químicas não oxidantes, venenos de aranha, cobra, abelha e lagarta		
	Agentes físicos: lesão térmica		
	Hipofosfatemia		
	Hemoglobinúria paroxística noturna		
	Acantocitose da hepatopatia		

Nas de início insidioso, que se desenvolvem gradualmente por um período de semanas ou meses, a adaptação cardiovascular adequada faz os sintomas serem escassos e o paciente procurar assistência médica por notar palidez e/ou icterícia1. Na anamnese, é importante pesquisar, além dos sintomas, a história familiar, a presença de consanguinidade e a ingestão de medicamentos. Uma vez feita a suspeita de anemia hemolítica, é necessário comprová-la por meio de exames laboratoriais específicos, incluindo os que caracterizam a hemólise intravascular. A observação do esfregaço de sangue periférico pode orientar o pedido de exames específicos, como ocorre, por exemplo, nas doenças falciformes, nas talassemias, em algumas doenças da membrana do eritrócito e nas anemias hemolíticas microangiopáticas. Após essa abordagem inicial, pode-se incluir o paciente em um dos dois grandes grupos de anemias hemolíticas – hereditárias ou adquiridas – e prosseguir a investigação. São componentes dessa abordagem inicial:

- Anamnese (história familiar, medicamentos?).
- Exame físico (palidez, icterícia, baço, cor da urina?).
- Anemia normo/normo ou macrocítica.
- Morfologia das hemácias.
- Reticulocitose absoluta.
- TDHL
- Tbilirrubina indireta.
- Haptoglobina ↓ ou ausente.
- Exames específicos.

Anemias hemolíticas hereditárias

As anemias hemolíticas hereditárias serão abordadas em capítulo específico (ver Capítulo "Anemias Hereditárias").

Anemias hemolíticas adquiridas

O achado de anemia hemolítica adquirida é uma evidência importante em qualquer contexto clínico. Mesmo que a anemia não seja a doença primária, este achado auxilia no raciocínio diagnóstico. É necessário, portanto, obter uma história clínica abrangente, incluindo exposição ocupacional, doenças prévias, uso de medicações e viagens. É importante ressaltar que algumas doenças genéticas podem manifestar-se somente na vida adulta, passando despercebidas em avaliações médicas na infância. As causas de anemia hemolítica são múltiplas, como se pode observar no Quadro 1.

A seguir, serão abordados os quadros clínico e laboratorial e o tratamento das principais anemias hemolíticas adquiridas do adulto.

Anemias hemolíticas autoimunes (AHAI)

Esta anemia é uma condição clínica incomum, com incidência anual estimada de 1 a 3 casos a cada 100.000 habitantes, caracterizada por evidências clínicas e laboratoriais de hemólise, causada por anticorpos autorreativos dirigidos contra antígenos eritrocitários. A maior parte destes anticorpos é da classe IgG ou IgM, mas há uma minoria de casos atribuídos à classe IgA².

As AHAI podem ser classificadas, de acordo com a sensibilidade térmica do anticorpo (Quadro 2), em AHAI causadas por anticorpos quentes (ligam-se mais avidamente aos eritrócitos a 37°C), AHAI causadas por anticorpos frios ou crioaglutininas (reagem mais fortemente a 4°C) e do tipo misto, com presença de autoanticorpos quentes e frios. Cada uma dessas categorias, por sua vez, pode ser primária, na qual não existem condições associadas, ou

AHAI por anticorpos quentes	Primária Secundária: a doença de base ou ao uso de fármacos
AHAI por anticorpos frios e quentes (mista)	Primária Secundária
AHAI por anticorpos frios	Doença das crioaglutininas: Primária Secundária
	Hemoglobinúria paroxística ao frio: Primária? Secundária: sífilis terciária Infecções virais

secundária, quando acompanha uma doença de base ou é induzida por fármacos. De modo geral, os anticorpos quentes são da classe IgG, e os frios, da classe IgM.

Para o diagnóstico de AHAI, é necessário encontrar evidências clínico-laboratoriais de hemólise e demonstrar, por métodos imuno-hematológicos, a presença de anticorpos dirigidos contra as hemácias do próprio indivíduo. O principal teste diagnóstico é o da antiglobulina humana direto (TAD) ou teste de Coombs direto. O TAD detecta as imunoglobulinas presas à membrana eritrocitária, provocando hemoaglutinação³ (Figura 4).

A pesquisa de anticorpos irregulares no soro (PAI), ou teste de Coombs indireto, detecta os anticorpos presentes no soro que podem decorrer tanto de autoanticorpos como de aloimunização secundária a transfusões ou a gestações múltiplas. Nas AHAI, o teste de Coombs direto é positivo, e o indireto pode ser positivo ou negativo.

A identificação dos anticorpos ligados às hemácias é feita pela eluição dos mesmos, que a seguir são testados contra um grupo de eritrócitos com perfil fenotípico conhecido (painel de hemácias). A maior parte dos anticorpos obtidos não tem especificidade definida, reagindo, em geral, contra todas as hemácias de um painel. O TAD positivo não é patognomônico de AHAI, podendo estar presente em diversas condições, às vezes sem significado clínico. Os mecanismos que levam à autoagressão são desconhecidos, bem como o que leva heterogeneidade clínica a estas condições. O grau de hemólise depende das características do anticorpo. No sangue periférico, aparecem numerosos esferócitos em decorrência da retirada de porções da membrana eritrocitária pelos macrófagos4 (Figura 5). As condições associadas ao teste de Coombs direto positivo são:

- Reação transfusional hemolítica aguda e reação transfusional hemolítica tardia.
 - Doença hemolítica do recém-nascido.
 - Anticorpos induzidos por fármacos.
- Imunoglobulina intravenosa, imunoglobulina anti-Rh.
 - Globulina antilinfocítica e globulina antitimocítica.
 - Mieloma múltiplo e hipergamaglobulinemias.

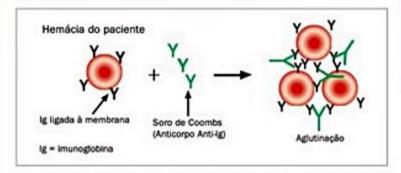


Figura 4. Teste da antiglobulina direto (Coombs direto) positivo.

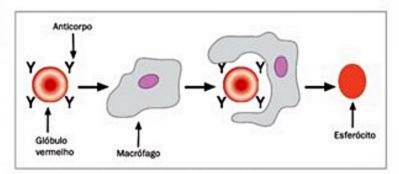


Figura 5. Formação de esferócitos na AHAI.

- Aids, doenças autoimunes e doenças renais.
- Reações falso-positivas.

Anemias hemolíticas autoimunes por anticorpos quentes³

É o tipo mais frequente de AHAI, sendo responsável por mais de 70% dos casos. É necessária investigação clínica pormenorizada para excluir condições de base que podem estar presentes em até 55% dos casos. Tais condições incluem doenças autoimunes, linfoproliferativas ou inflamatórias crônicas, imunodeficiências, hepatite C e neoplasias, conforme descrito a seguir:

- Doenças autoimunes: lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, esclerodermia, anticorpos antifosfolípides.
 - Doenças inflamatórias crônicas: colite ulcerativa.
- Doenças linfoproliferativas: leucemia linfoide crônica, linfoma de Hodgkin e linfomas não Hodgkin, mieloma múltiplo e macroglobulinemia de Waldenström.
- Neoplasias benignas: timoma, teratoma, cisto dermoide de ovário.
 - Carcinomas e sarcoma de Kaposi.
- Imunodeficiências: hipogamaglobulinemia, disglobulinemia.
 - Aids.
 - Infecções: hepatite C, Epstein-Barr.
 - Vacinação: difteria-tétano-pertussis.

Quadro clínico

O quadro clínico é variável, podendo a apresentação ser insidiosa (maioria) ou súbita. Em 50% dos casos existe esplenomegalia e, em um terço, hepatomegalia. Nos casos secundários, os sintomas da doença de base podem estar presentes, embora por vezes sejam obscurecidos ou confundidos pelos sintomas da anemia.

Quadro laboratorial

O quadro laboratorial inclui anemia, macrocitose decorrente da grande reticulocitose, aumento de DHL e da bilirrubina indireta e redução de haptoglobina. Eventualmente existe associação com plaquetopenia autoimune (síndrome de Evans). A observação do esfregaço de sangue periférico mostra, além da macrocitose, esferócitos e policromasia. O TAD positivo confirma o diagnóstico, em geral com anticorpos da classe IgG.

Tratamento

Os medicamentos de escolha para o tratamento dos pacientes com hemólise franca são os corticosteroides5. A administração de prednisona por via oral (40 mg/m²/ dia) ou prednisolona por via endovenosa, em pulsos, durante 3 dias, seguida por prednisona oral, leva a uma resposta favorável em 80 a 90% dos casos. Se o paciente não responder ou for intolerante a corticosteroides, devem ser considerados os tratamentos de segunda linha, como esplenectomia e drogas imunossupressoras⁵. Entre os imunossupressores, os agentes citotóxicos mais utilizados são a azatioprina e a ciclofosfamida. Os pacientes que não respondem aos tratamentos de primeira e de segunda linha representam um problema crítico. As opções para estes casos incluem imunoglobulinas em altas doses, ciclofosfamida endovenosa, micofenolatomofetil (MMF) e rituximabe (anticorpo monoclonal anti-CD20)3.

As transfusões de sangue devem ser evitadas tanto quanto possível, e a decisão de transfundir deve ser baseada mais em critérios clínicos do que em dados laboratoriais. Apesar da dificuldade da realização de testes de compatibilidade, a transfusão de sangue não deve ser evitada ou protelada se for absolutamente necessária.

AHAI por anticorpos frios

A doença primária das crioaglutininas e a hemoglobinúria paroxística ao frio são as duas formas de AHAI por anticorpos frios.

Doença das crioaglutininas⁶

A doença das crioaglutininas é a mais comum, sendo responsável por 16 a 32% dos casos de AHAI. O quadro clínico depende do título e da amplitude térmica do anticorpo. As aglutininas frias são, com raras exceções, IgM com especificidade contra antígenos de membrana de alta frequência, por exemplo, anti-I e anti-i.

Quadro clínico e laboratorial

Pacientes com anticorpos com grande amplitude térmica podem ter hemólise independentemente da exposição ao frio. As formas agudas, comumente associadas à infecção por *Mycoplasma pneumoniae* ou à mononucleose infecciosa, são caracterizadas por início abrupto, às vezes fulminante, com anemia rapidamente progressiva, icterícia e esplenomegalia. Estas formas apresentam curso autolimitado.

A doença crônica das crioaglutininas pode ser primária ou secundária, sendo geralmente associada às linfoproliferações malignas. Acomete ambos os sexos, predominando em idades avançadas, com leve preponderância no sexo feminino. Os valores de hemoglobina raramente caem abaixo de 7 g/dL. O esfregaço de sangue mostra grande aglutinação de hemácias, causando elevações espúrias do VCM. Tanto na doença primária quanto na secundária às neoplasias geralmente há pico monoclonal IgM kappa. São condições associadas à doença das crioaglutininas:

- Neoplasias: macroglobulinemia de Waldenström, linfoma angioimunoblástico, sarcoma de Kaposi, leucemia linfoide crônica, mieloma múltiplo.
- Infecções: Mycoplasma pneumoniae, mononucleose, adenovírus, citomegalovírus, influenza, HIV, Legionella, listeriose, endocardite bacteriana subaguda, sífilis, malária, tripanossomíase.
 - Doenças autoimunes.
 - Eosinofilia tropical.

Tratamento

Pacientes com pouca hemólise não requerem tratamento, bastando evitar a exposição ao frio. Em pacientes sintomáticos, têm sido tentadas várias formas de tratamento. Os corticosteroides geralmente não são eficazes. Não há, em geral, benefício com a esplenectomia, porque as hemácias são destruídas preferencialmente no fígado. Entre as drogas citotóxicas, o clorambucil pode ser eficaz, assim como a ciclofosfamida. O rituximabe tem sido usado em alguns casos, com resultados promissores^{5,7}. As indicações de transfusões de sangue seguem os mesmos princípios citados nas AHAI por anticorpos quentes⁶.

Hemoglobinúria paroxística ao frio7

A outra forma de AHAI por anticorpos frios é a hemoglobinúria paroxística ao frio, classicamente descrita em pacientes com sífilis, mas atualmente mais associada a infecções virais na infância.

Quadro clínico e laboratorial

Os sintomas são decorrentes de hemólise aguda após exposição ao frio, com hemoglobinúria. A doença é causada por uma hemolisina bifásica chamada anticorpo de Donath-Landsteiner. É uma IgG que se liga aos glóbulos vermelhos a 4°C e torna-se hemolítica após ligação com o complemento a 37°C. O diagnóstico laboratorial pode ser difícil, exigindo técnicas especializadas.

Tratamento

O tratamento para a sífilis geralmente contribui para a melhora da maioria dos pacientes com casos associados a esta condição. Nos casos agudos pós-infecciosos, a recuperação é espontânea. Nos casos idiopáticos crônicos, a única medida eficaz é evitar o frio. Transfusões de sangue são ocasionalmente necessárias^{5,6}.

Anemias hemolíticas imunes induzidas por fármacos⁸

Estas anemias são causadas por três mecanismos distintos. No primeiro, chamado de adsorção, típico da penicilina, anticorpos contra o medicamento reagem com o fármaco ligado ao eritrócito, resultando na destruição das hemácias. Outros medicamentos que podem causar hemólise pelo mesmo mecanismo são cefalotina, cefaloridina, ampicilina, meticilina, carbenicilina e cefotaxima. O alvo do ataque imune é o fármaco.

O segundo mecanismo é o do neoantígeno. O quadro clínico é frequentemente agudo e grave, com hemólise intravascular, podendo haver, inclusive, insuficiência renal. Alguns fármacos capazes de induzir hemólise mediada por neoantígenos são estibofeno, quinina, quinidina, fenacetina, hidroclorotiazida, rifampicina, anti-histamínicos, sulfonamidas, isoniazida, cloropromazina, melfalam, tetraciclina, acetaminofeno, hidralazina, probenecida, cefalosporinas e meios de contraste radiográfico. O alvo do ataque imune é um novo antígeno formado pela união do fármaco com componentes da membrana eritrocitária.

O terceiro mecanismo envolve uma modificação fármaco-induzida in vivo da membrana do glóbulo vermelho, com consequente formação de autoanticorpos. Os exames laboratoriais são indistinguíveis da AHAI por anticorpos quentes. A anemia hemolítica raramente é grave. A reação é tipicamente induzida por alfa metildopa, mas pode ocorrer também com procainamida, ibuprofeno, diclofenaco, ácido mefenâmico e interferon-alfa.

Os três mecanismos podem ser distinguidos pelas reações imuno-hematológicas no soro e no eluato². O tratamento varia da suspensão do fármaco à utilização de imunossupressores.

Anemias hemolíticas traumáticas e microangiopáticas

As anemias hemolíticas microangiopáticas são anemias causadas por traumas mecânicos das hemácias na microcirculação. Em geral estão associadas a processos oclusivos microvasculares, com agregação plaquetária anormal, sistêmica ou localizada em determinados órgãos, e plaquetopenia. O dado morfológico diagnóstico é a presença de esquizócitos (Figura 6), que são células fragmentadas observadas no esfregaço de sangue perifé-

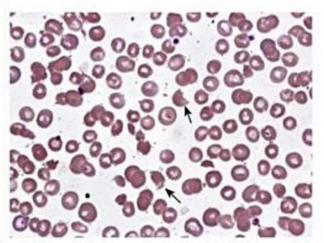


Figura 6. Hemácias fragmentadas (esquizócitos) em esfregaço de sangue periférico (setas) (coloração de Leishman).

rico. As anemias hemolíticas microangiopáticas também são denominadas microangiopatias trombóticas.

As síndromes de fragmentação eritrocitária também podem ser decorrentes de anormalidades do coração e grandes vasos (macroangiopáticas). Tais anormalidades incluem próteses valvares, valvoplastias, ruptura de cordoalha tendínea, enxertos intracardíacos e doença valvar não operada (mais frequentemente estenose aórtica). Nestes casos, o tratamento da doença de base leva ao desaparecimento da anemia.

Apresentações clínicas

As anemias hemolíticas microangiopáticas são caracterizadas por plaquetopenia, fragmentação de eritrócitos (esquizócitos), reticulocitose e aumento dos níveis de DHL. A intensidade desses sinais está relacionada ao grau de extensão da anormalidade na microcirculação. O evento primário é a agregação plaquetária anormal. Os esquizócitos são produzidos pela passagem do sangue por áreas onde o vaso está parcialmente ocluído por agregados plaquetários. Uma série de situações clínicas está associada a fenômenos microangiopáticos: PTT, síndrome hemolítico-urêmica (SHU), carcinomatose disseminada (estômago, mama, pulmão, pâncreas etc.), quimioterapia antineoplásica (mitomicina C, cisplatina, bleomicina), hipertensão maligna, coagulação intravascular disseminada, infecções, doenças de base imune (lúpus eritematoso sistêmico, granulomatose de Wegener etc.) e hemangiomas gigantes. A gravidez e o puerpério parecem ser ocasiões particularmente suscetíveis às microangiopatias trombóticas (pré-eclâmpsia, eclâmpsia, síndrome HELLP, PTT)9.

As manifestações clínicas dependem dos locais preferencialmente envolvidos. Anormalidades em sistema nervoso central são mais frequentes na PTT do que na SHU, na qual predominam as anormalidades renais. No entanto, muitas vezes é impossível diferenciar com certeza as diversas patologias que cursam com microangiopatia.

Púrpura trombocitopénica trombótica

O maior desafio diagnóstico está relacionado à PTT, que é uma doença grave, potencialmente fatal, causada pela falha em degradar multímeros do fator de von Willebrand de altíssimo peso molecular, com formação de trombos plaquetários¹⁰. Esta falha, por sua vez, é causada por deficiência congênita ou adquirida (autoimune) da metaloprotease responsável por esta função (ADAMTS 13)¹¹.

Quadro clínico e laboratorial

A PTT caracteriza-se clinicamente por plaquetopenia, anemia hemolítica microangiopática, alterações neurológicas, febre e, em casos mais graves, alterações renais. Há formas familiares e esporádicas da doença. Laboratorialmente existem evidências de anemia hemolítica intravascular com grande elevação de DHL, reticulocitose, esquizócitos no sangue periférico (Figura 6) e plaquetopenia. O diagnóstico precoce é fundamental porque o tratamento deve ser instituído o mais rapidamente possível⁹.

Tratamento

A base da abordagem terapêutica consiste em aumentar a capacidade plasmática de degradação dos multímeros de von Willebrand de altíssimo peso molecular, por meio da infusão de plasma fresco congelado (PFC). Como a quantidade de PFC a ser administrada é muito grande, a forma mais segura e racional de tratamento é pela plasmaférese, que é realizada em poucos centros. Se há base clínica e laboratorial do diagnóstico de PTT, é recomendável o início do tratamento com infusão de PFC, na maior quantidade possível sem levar à hipervolemia, até que o paciente seja encaminhado a um centro com capacidade de realizar plasmaférese. O uso de corticosteroides é geralmente efetuado por conta da base autoimune da doença, mas faltam dados oriundos de grandes trabalhos para corroborar essa prática. Transfusões de plaquetas são associadas com piora clínica e devem ser usadas somente se houver sangramento ativo com risco iminente de morte¹².

Síndrome hemolítico-urêmica

A SHU é uma condição semelhante à PTT, porém apresenta-se com grau de insuficiência renal mais pronunciado e fisiopatologia distinta. Na infância, está frequentemente relacionada a infecções causadas por enterobactérias, ocorrendo em 9 a 30% dos episódios de diarreia sanguinolenta causadas por E. coli O157: H7. Outras cepas de E. coli, Shigella dysenteriae e outras bactérias podem se associar à SHU. Exotoxinas (shigatoxinas) produzidas pelas bactérias estão na gênese do processo patológico11. Formas esporádicas da doença associadas a infecções virais são observadas no adulto. Mutações no gene do fator H têm sido identificadas em pacientes com a forma familiar da doença. A atividade plasmática da enzima ADAMTS 13 em geral não está diminuída na síndrome hemolítico-urêmica. A plasmaférese não tem o efeito brilhante observado na PTT.

Microangiopatia trombótica associada à gravidez e ao puerpério

A associação de PTT com gestação é clara. Numa série grande de casos de PTT, cerca de 70% dos participantes eram mulheres; em 12 a 25% das mulheres, a PTT foi diagnosticada durante a gravidez ou o puerpério, com 75% dos episódios ocorrendo por ocasião do parto. Muitas vezes, no entanto, é extremamente difícil fazer a diferenciação da PTT com outras complicações frequentes na gestação: pré-eclâmpsia, eclâmpsia e síndrome HELLP (hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia). A importância no diagnóstico diferencial está relacionada à indicação da terapêutica adequada, pois a PTT requer tratamento agressivo e precoce, enquanto as demais entidades costumam se resolver espontaneamente após o parto, necessitando apenas de observação clínica.

Microangiopatia trombótica associada a drogas e transplantes de órgãos

Microangiopatia trombótica pode ocorrer após transplantes de órgãos (medula óssea, rim, figado, coração, pulmão) e após o uso de inúmeras drogas. A microangiopatia trombótica associada a drogas pode ser aguda, em geral mediada por mecanismos imunes, ou insidiosa, com efeitos tóxicos relacionados à dose. Drogas associadas com a forma aguda incluem quinina, ticlodipina e clopidogrel. Drogas associadas com a forma insidiosa incluem mitomicina C, ciclosporina e tacrolimo⁹.

Hemoglobinúria paroxística noturna

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma doença clonal, adquirida, da célula-tronco hematopoética, caracterizada por hemólise intravascular, fenômenos trombóticos e graus variáveis de insuficiência medular. É decorrente da ausência de uma âncora de glicosilfosfatidilglicana (GPI), causada por uma mutação no gene PIG- -A, localizado no braço curto do cromossomo X. Esta âncora GPI liga várias moléculas à superfície celular, entre elas o decay accelerating factor (CD55) e o membrane inhibitor of reactive lysis (CD59), proteínas que protegem as células da lise induzida pelo complemento. Sua ausência, particularmente a do inibidor da formação do complexo de ataque à membrana (CD59), leva à sensibilidade aumentada das células HPN à lise mediada pelo complemento. Essa é a ocorrência responsável pela hemólise intravascular, contribuindo também para a tendência à trombose que estes pacientes apresentam. O clone de células anormais é de proporções variáveis, coexistindo com o clone de células normais remanescente¹³.

Há muito tempo, sabe-se que o clone HPN pode coexistir com outras doenças hematológicas, como as síndromes mieloproliferativas, as mielodisplasias, as aplasias ou hipoplasias de medula óssea. Os mecanismos que levam um indivíduo a desenvolver HPN são pouco claros. Acredita-se que só ocorre em pessoas com predisposição para a doença. O desenvolvimento da HPN requer pelo menos dois eventos: mutação somática na célula-tronco afetando o gene PIG-A e seleção favorável do clone HPN para permitir sua proliferação preferencial sobre a hematopoese residual¹⁴.

A associação mais interessante e intrigante é entre a anemia aplástica (AA) e a HPN, pois embora ambas as doenças sejam pouco frequentes, 25 a 50% das AA apresentam clone HPN. As culturas in vitro mostram redução dos progenitores hematopoéticos no sangue e na medula óssea de pacientes com HPN, mesmo na ausência de AA. Em 80% dos casos de HPN existe plaquetopenia e/ou neutropenia. O que se pergunta é se a AA seria permissiva para o desenvolvimento do clone HPN¹⁵.

Quadro clínico

O quadro clínico é variável, dependendo do tamanho do clone anormal e da intensidade da insuficiência medular. Nos casos em que predomina a anemia hemolítica, existe maior tendência trombótica. Estes casos são associados à presença de grandes populações, em geral > 50%, de células anormais (células HPN). A anemia hemolítica é intravascular, embora o quadro típico de hemoglobinúria

após o sono, caracterizada pela presença de urina escura pela manhã, ocorra apenas em 25% dos pacientes. A trombose geralmente é venosa, acometendo sítios nobres, particularmente território mesentérico e supra-hepático (Budd-Chiari). Ocorre em 40% dos pacientes e confere grande gravidade ao quadro. Nos casos associados à aplasia medular, geralmente os clones de células HPN são pequenos, predominando os sintomas de insuficiência medular¹⁶.

A HPN provavelmente é subdiagnosticada e deve ser considerada em determinadas situações, como:

- Todas as pancitopenias ou citopenias a esclarecer.
- Anemias hemolíticas intravasculares não imunológicas, nas quais já foram excluídas microangiopatias.
- Tromboses venosas envolvendo especialmente os grandes vasos abdominais.
- Anemias ferropênicas sem causa aparente, nas quais devem ser excluídas perdas por hemoglobinúria.

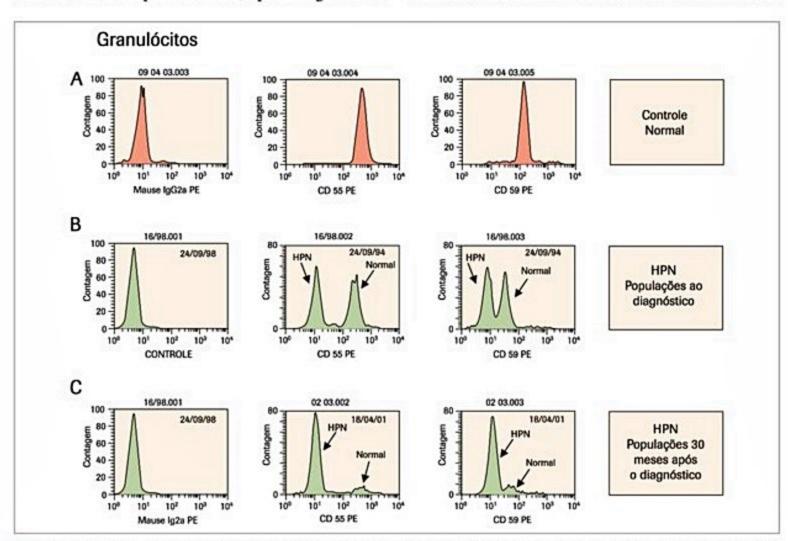
Quadro laboratorial

Nos quadros associados à presença de grandes clones de células HPN, geralmente existem sinais laboratoriais típicos de hemólise intravascular com reticulocitose, aumento de DHL e de bilirrubina indireta, associados ou não a graus variáveis de leucopenia e plaquetopenia. Nos casos associados à aplasia medular, a porcentagem de reticulócitos não corrigida está discretamente aumentada, refletindo um encurtamento da vida média dos eritrócitos, embora o número absoluto ou a porcentagem corrigida pelo hematócrito estejam baixos, refletindo a insuficiência medular. Esse achado, associado à elevação do DHL, pode levantar a suspeita da presença de clone HPN em um paciente com aplasia medular.

O diagnóstico de HPN, no entanto, só é confirmado por meio de testes específicos. O método de escolha para o diagnóstico laboratorial da doença é a pesquisa da expressão das moléculas de CD55 e CD59 na superfície dos eritrócitos ou, preferencialmente, dos granulócitos, pela técnica de citometria de fluxo. 70 clone HPN caracteriza-se por ausência ou redução da expressão destas moléculas (Figura 7). O tamanho do clone anormal pode variar ao longo da evolução da doença, com sua proporção podendo aumentar (Figuras 7B e 7C) ou diminuir espontaneamente, podendo haver inclusive remissão espontânea em alguns casos. Na Figura 7, pode-se observar a evolução de um paciente que apresentou aumento progressivo do clone de células anormais.

Tratamento

O manejo histórico da doença envolve o tratamento das crises hemolíticas com transfusões de concentrado de



■ Figura 7. Análise por citometria de fluxo dos granulócitos de um voluntário normal (A) e de um paciente com HPN (B e C) utilizando anti-DAF (CD55) e anti-MIRL (CD59) como anticorpos. O histograma do controle normal mostra uma população celular uniformemente corada com os dois anticorpos. Em contraste, o paciente com HPN apresenta duas populações de tamanho semelhante (B), sendo uma positiva e uma negativa correspondendo ao clone HPN. Em (C), observa-se, no mesmo paciente, a progressão do clone negativo (HPN) com quase desaparecimento do clone normal.

hemácias, o tratamento das complicações e das doenças associadas, como a aplasia de medula óssea. A recomendação de administrar hemocomponentes lavados para evitar crises hemolíticas tem sido objeto de controvérsias, mas ainda é comum. Os episódios de trombose e as intercorrências infecciosas são tratados com as medidas utilizadas em qualquer paciente com tais complicações. Como a trombose é a maior causa de mortalidade, recomenda--se anticoagulação profilática com dicumarínicos em pacientes com clones maiores que 50%, com plaquetas acima de 100000/mm³ e sem contraindicações para anticoagulação. Em indivíduos selecionados, especialmente os muito jovens e com grandes clones, pode ser considerado o transplante de medula óssea. Quando o clone HPN coexiste com anemia aplástica grave, o tratamento segue as diretrizes do tratamento da aplasia de medula.

Um grande avanço foi o desenvolvimento de um anticorpo monoclonal inibidor da ativação do complemento a nível de C5 (eculizumabe), com excelente efeito sobre o controle da hemólise e dos fenômenos trombóticos 16,18. É uma medicação cara, que ainda não tem registro no Brasil, embora esteja em uso em muitos países há vários anos com resultados muito satisfatórios 19.

Considerações finais

As anemias hemolíticas são causadas pela destruição excessiva dos glóbulos vermelhos no interior dos macrófagos (extravascular) ou na circulação (intravascular) ou em ambos.

Os exames laboratoriais demonstram o excesso de destruição dos eritrócitos e a resposta medular desencadeada por esse fenômeno: aumento da bilirrubina indireta e do DHL, redução de haptoglobina, hemoglobinemia, hemoglobinúria, hemossiderinúria (excesso de destruição) e aumento de reticulócitos, eritroblastos circulantes e policromasia no sangue periférico acompanhados por hiperplasia eritroide na medula óssea (resposta medular).

Alterações especificamente encontradas na hemólise intravascular são hemoglobinemia, hemoglobinúria e hemossiderinúria, além de aumento expressivo do DHL e redução ou ausência da haptoglobina plasmática.

A análise das características morfológicas dos eritrócitos no esfregaço de sangue periférico é essencial para a investigação, muitas vezes sugerindo o diagnóstico.

Os sintomas dependem da velocidade de instalação da anemia. Quanto mais rápido o início, mais intensos são os sintomas. Nesses casos, além dos sintomas cardiovasculares relacionados à queda abrupta da hemoglobina, podem existir sintomas característicos de crise hemolítica: dores nas costas, abdome e pernas, mal-estar, calafrios e febre.

As anemias hemolíticas podem ser hereditárias, causadas por defeitos intrínsecos dos eritrócitos (exceção HPN) ou adquiridas, decorrentes de agressões dos eritrócitos por fatores extrínsecos.

As anemias hemolíticas autoimunes estão entre as anemias hemolíticas adquiridas mais comumente encontradas na prática clínica no adulto. Seu diagnóstico é feito por meio do teste da antiglobulina direto positivo (teste de Coombs direto) e posterior eluição e caracterização do anticorpo envolvido. Embora essencial para o diagnóstico, não é patognomônico de AHAI.

A anemia hemolítica imunológica pode ser induzida por fármaco, e esta ocorrência deve ser levada em conta em pacientes que estão tomando medicamentos e apresentam teste de Coombs direto positivo.

As anemias hemolíticas macro e microangiopáticas são causadas por fragmentação dos eritrócitos e hemólise intravascular, apresentando, ao lado dos exames laboratoriais compatíveis com hemólise intravascular, esquizócitos no sangue periférico.

O maior desafio diagnóstico entre as síndromes de fragmentação eritrocitária é a PTT, porque a introdução precoce do tratamento apropriado é fundamental para o prognóstico.

A HPN é uma doença adquirida, clonal, da célulatronco hematopoética caracterizada por anemia hemolítica intravascular, fenômenos trombóticos e graus variáveis de insuficiência medular. Deve ser pesquisada nos casos de anemia hemolítica intravascular não imunológica, em presença de pancitopenias ou citopenias isoladas a esclarecer, em vigência de tromboses venosas, especialmente envolvendo a veia porta e as supra-hepáticas, e nas anemias ferropênicas de etiologia não esclarecida.

Referências bibliográficas

- Glader B. Anemia: general considerations. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). Wintrobe's clinical hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 947-78.
- Dacie J. The immune haemolytic anaemias: a century of exciting progress in understanding. Br J Haematol. 2001;114:770-85.
- Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. Blood Rev. 2008;22:17-31.
- 4. Packman CH. The spherocytic haemolytic anaemias. Br J Haematol. 2001;112:888-9.
- King KE, Ness PM. Treatment of autoimmune hemolytic anemia. Semin Hematol. 2005;42:131-6.
- Petz LD. A physician guide to transfusion in autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol. 2004;124:712-6.
- Gertz MA. Management of cold haemolytic syndrome. Br J Haematol. 2007;138:422-9.
- Arndt PA, Garratty G. The changing spectrum of drug-induced immune hemolytic anemia. Semin Hematol. 2005;42:137-44.
- Jeng MR, Glader B. Acquired nonimmune hemolytic disorders. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). Wintrobe's clinical hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1223-46.
- George JN, Sadler JE, Lämmle B. Platelets: thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematology. 2002;315-34.
- 11. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. N Engl J Med. 2002;347:589-600.
- Rock GA. Management of thrombothic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 2000;109:496-507.
- Parker CJ. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Exp Hematol. 2007;35(4):523-33.
- Rotoli B, Luzzatto L. Paroxysmal nocturnal hemoglobinúria. Semin Hematol. 1989;26:201-7.
- Karadimitris A, Luzzatto L. The cellular pathogenesis of paroxysmal nocturnal hemoglobinúria. Leukemia. 2001;15:1148-52.
- Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol. 2007;137:181-92.
- Richards SJ, Barnett D. The role of flow cytometry in the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the clinical laboratory. Clin Lab Med. 2007;27(3):577-90,vii.
- Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2013;12(25):4985-96.
- Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, Mitchell LD, Coben DR, Gregory WM, Hillmen P. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. Blood. 2011;117(25):6786-92.

Sandra Fátima Menosi Gualandro

SUMÁRIO

Introdução e definições, 59

Dados epidemiológicos, 59

Vitamina B12, 59

Folatos, 59

Etiologia e fisiopatologia, 60

Vitamina B12, 60

Folatos, 60

Deficiência de vitamina B12, 61

Deficiência de folatos, 63

Diagnóstico, 63

Quadro clínico, 63

Quadro laboratorial, 66

Tratamento, 68

Deficiência de vitamina B12, 68

Deficiência de folatos, 68

Resposta ao tratamento, 68

Considerações finais, 69

Referências bibliográficas, 69

Introdução e definições

As anemias megaloblásticas constituem um subgrupo das anemias macrocíticas caracterizadas por anormalidades morfológicas típicas nas células precursoras das linhagens eritroide, granulocítica e megacariocitária da medula óssea. Os megaloblastos caracterizam-se por seu grande tamanho, associado a alterações típicas na cromatina nuclear. Estas alterações morfológicas expressam a alteração bioquímica correspondente à síntese retardada do DNA. A síntese do RNA permanece inalterada, embora a divisão celular esteja comprometida. Desse modo, os componentes citoplasmáticos, especialmente a hemoglobina, são sintetizados em quantidades excessivas em razão da demora entre as divisões celulares. O resultado é uma célula maior do que o normal, com núcleo imaturo, cromatina reticulada e citoplasma mais maduro, caracterizando o assincronismo de maturação núcleo/citoplasmático típico deste tipo de anemia.

Dados epidemiológicos

As principais causas de anemia megaloblástica são as deficiências de vitamina B12 ou de ácido fólico (também conhecido como folato)¹.

Vitamina B12

Ela está presente somente em bactérias e alimentos de origem animal, como carnes, vísceras, tecidos glandulares, ovos e laticínios, sendo absorvida no íleo terminal.

A quantidade média diária de vitamina B12 em uma dieta de padrão ocidental é de aproximadamente 5 mcg. A necessidade diária estimada para um adulto é de 2 a 4 mcg¹. Dietas vegetarianas com menos do que 0,5 mcg de cobalamina diária não são suficientes para manter um equilíbrio adequado. A cobalamina é muito bem estocada nos tecidos. Metade do conteúdo corpóreo total, de 2 a 5 mg em adultos, está contido no fígado. A circulação êntero-hepática é responsável pelo turnover de 5 a 10 mcg de cobalamina por dia e pela reabsorção de 75% da cobalamina secretada na bile. A cobalamina é termoestável, resistindo a cozimento em altas temperaturas. Com a perda diária de 1 mcg, sua deficiência dietética pode demorar até 5 a 10 anos para aparecer².

A causa mais comum de deficiência de vitamina B12 é a absorção inadequada da cobalamina da dieta.

A anemia perniciosa, que é o protótipo das anemias megaloblásticas por deficiência de vitamina B12, pode ocorrer em qualquer idade, raça e etnia³. Sua incidência é de aproximadamente 25 novos casos/ano por 100.000 pessoas com mais de 40 anos e a média de idade de início é em torno de 60 anos. Aproximadamente 30% dos pacientes tem história familiar positiva e apresenta associação com outras doenças autoimunes, como tireoidite de Hashimoto e vitiligo².

Folatos

Os folatos são sintetizados por microrganismos e plantas. As principais fontes de folato da dieta são vegetais, especialmente folhas verdes, frutas, além da proteí-

na animal. A quantidade diária recomendada de folato é de 400 mcg para indivíduos adultos e 600 mcg para gestantes. Os folatos são termolábeis e 50 a 95% podem ser destruídos por cozimento, especialmente fervura. A absorção dos folatos ocorre predominantemente no jejuno. A quantidade de folato corpóreo é estimada em 5 a 10 mg, sendo estocado preferencialmente no figado².

A deficiência de folatos pode ser decorrente do suprimento diminuído ou do aumento das necessidades. A prevalência da deficiência varia entre as diferentes populações, sendo a deficiência nutricional a principal causa ao redor do mundo e em todas as idades, por conta dos diferentes hábitos nutricionais entre as populações. Mesmo nas populações em que a deficiência de folato foi reduzida dramaticamente pela fortificação dos alimentos, ela permaneceu presente em 5 a 10% dos idosos (> 70 anos)².

Etiologia e fisiopatologia

A anemia megaloblástica, como já citado, é causada mais comumente pela deficiência de cobalamina (vitamina B12) e de ácido fólico. Essas duas vitaminas estão estreitamente ligadas metabolicamente, sendo difícil diferenciar as manifestações de cada deficiência. Apesar das semelhanças entre os quadros clínicos e laboratoriais, as causas, a abordagem diagnóstica e o tratamento são distintos. Para a compreensão da etiofisiopatologia, é necessária uma breve exposição sobre os aspectos de absorção, transporte e processamento celular da vitamina B12 e dos folatos.

Vitamina B12

A maioria da vitamina B12 presente nos alimentos está ligada a proteínas, sendo liberada por proteólise, durante a digestão péptica ácida no estômago. Após a liberação, a cobalamina une-se a uma proteína ligadora, a proteína R, também chamada haptocorrina, presente na saliva e no suco gástrico. O complexo vitamina B12-haptocorrina é quebrado pela tripsina do suco pancreático no pH alcalino da segunda porção do duodeno, onde se liga ao fator intrínseco produzido pelas células parietais do corpo e do fundo gástrico. O complexo B12-fator intrínseco prossegue até o íleo terminal, onde se une a receptores específicos da membrana das células epiteliais, mediadores da absorção desta vitamina. Na ausência de fator intrínseco, a cobalamina é absorvida de forma precária, por difusão passiva. No interior dos enterócitos, a cobalamina é transferida para a transcobalamina II, que a carrega até os receptores de transcobalamina II da superfície celular. Existem outras duas proteínas ligadoras de cobalamina no plasma: a transcobalamina I, que liga 75% da cobalamina sérica, mas não participa do transporte, parecendo ser uma proteína de estoque para cobalamina no sangue; e a transcobalamina III, uma proteína quantitativamente menor, que liga uma ampla variedade de análogos da cobalamina, que são rapidamente clareados pelo figado e eliminados na bile para excreção fecal².

A vitamina B12 é necessária para dois conjuntos de reações (Figura 1). No metabolismo dos ácidos nucleicos, está envolvida no ciclo dos folatos e serve como um aceptor do grupo metil na conversão de metiltetra-hidrofolato a tetra-hidrofolato (THF), o qual então segue para participar na síntese das purinas. Nesse processo, a homocisteína é convertida em metionina. Esta, assim formada, pode então ser adenilada à S-adenosilmetionina, a qual doa seu grupo metil para uma série de reações biológicas críticas de metilação, envolvendo mais de 80 proteínas, fosfolípides, neurotransmissores, RNA e DNA⁴.

A outra reação é a conversão de propionilcoenzima A em succinil-CoA pelo intermediário metilmalonil-CoA. Na deficiência de vitamina B12, a redução desses dois conjuntos de reações leva ao aumento dos níveis plasmáticos de homocisteína e de ácido metilmalônico⁴.

Quando se instala um balanço negativo de vitamina B12, no qual a quantidade absorvida é menor do que as necessidades diárias, os estoques são progressivamente depletados. Quando a absorção cessa bruscamente, como na gastrectomia total, são necessários vários anos para ocorrer a depleção dos depósitos e o desenvolvimento de anemia megaloblástica ou de neuropatia por deficiência de B12¹.

Folatos

Os folatos dos alimentos são encontrados principalmente sob a forma de poliglutamatos. O ácido fólico pode ser absorvido inalterado no intestino delgado, mas o folato dos alimentos, que está sob a forma de poliglutamato, deve ser hidrolisado a monoglutamato na borda em escova do enterócito antes de ser transportado para o interior da célula, onde é reduzido a THF e metilado, sendo liberado para o plasma como metil-THF. O conteúdo normal de folato é mantido pela dieta e pela circulação êntero-hepática².

O folato do plasma (metil-THF e ácido fólico) é rapidamente captado para os tecidos. O transporte fisioló-

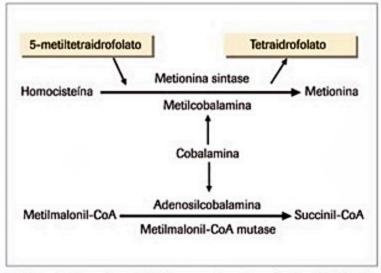


Figura 1. Reações metabólicas envolvendo a vitamina B12 (cobalamina)⁴.

gico de folato transplacentário envolve captura do folato materno pelos receptores de folato da placenta².

Após entrar na célula, o metil-THF deve ser convertido em THF via metionina-sintase (Figura 1). Somente o THF pode ser poliglutamado para, dessa forma, ocupar um papel central nas reações de metilação. O THF convertido em 10-formil-THF pode ser utilizado para a síntese das purinas, e o metileno-THF pode ser utilizado para a síntese do timidilato (Figura 2)¹.

A inativação da metionina-sintase durante a deficiência de cobalamina resulta em acúmulo do substrato metil-THF, o qual não pode ser poliglutamado, resultando em uma deficiência intracelular de THF e redução das reações de metilação. Este processo explica o fato de a deficiência de cobalamina responder à reposição de ácido fólico, o qual pode ser convertido a THF via deidrolase-redutase, ou à reposição com 5-formil-THF (ácido folínico), o qual salta a etapa da metionina-sintase e pode ser convertido em metileno-THF ou 10-formil-THF por outras vias².

Resumindo, a vitamina B12 e o ácido fólico integram um sistema coenzimático para síntese do DNA (Figura A deficiência de vitamina B12, assim como a deficiência de folatos, leva à diminuição do metileno-THF, interrompendo a reação mediada pela timidilato-sintase que converte a deoxiuridina monofosfato (dUMP) em deoxitimidina monofosfato (dTMP). Essa alteração causa erros irreparáveis na síntese do DNA e na fragmentação do DNA. A síntese defeituosa do DNA também leva a outras alterações, como acetilação e metilação de histonas, e numerosas alterações cromossômicas que causam assincronismo de maturação núcleo/citoplasma à medida que a célula deficiente em cobalamina ou folato se divide, resultando nas alterações megaloblásticas clássicas em todas as células que se proliferam (células hematopoéticas, epiteliais do trato gastrintestinal, cérvice, vagina e útero). A megaloblastose pode causar atrofia das células do revestimento gastrintestinal com defeitos funcionais que causam ou agravam a má absorção de folatos e cobalamina, criando um círculo vicioso que só é interrom-

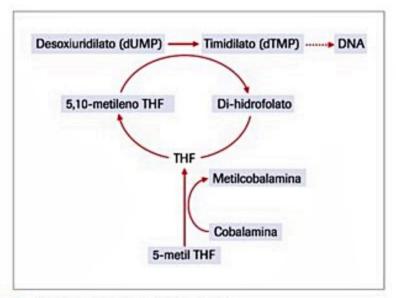


Figura 2. Vias metabólicas do folato¹.

pido pelo tratamento de reposição². Além disso, a vitamina B12 é importante para a integridade do sistema neurológico. O mecanismo exato das manifestações neurológicas na deficiência de vitamina B12 permanece obscuro. Independentemente do mecanismo, a deficiência de vitamina B12 pode ser associada com lesão neurológica permanente⁴. No sistema hematopoético, a deficiência de vitamina B12 e/ou de folatos leva à destruição intramedular dos precursores eritroides e granulocíticos e dos megacariócitos (hematopoese ineficiente).

As principais causas de anemia megaloblástica estão listadas no Quadro 1. Dentre estas, as causas menos comuns são as doenças hereditárias da síntese do DNA⁵.

Deficiência de vitamina B12

Deficiência nutricional

A deficiência nutricional de vitamina B12 acomete vegetarianos, particularmente os estritos que não consomem produto de origem animal (vegans) e populações com hábitos vegetarianos impostos pela pobreza^{1,2,6}. Esta pode ser uma causa importante em países em desenvolvimento.

Má absorção da cobalamina dos alimentos

Caracteriza-se pela dissociação inadequada da cobalamina da proteína dos alimentos e por absorção normal de cobalamina livre. Ocorre predominantemente em pacientes com cirurgia gástrica ou gastrite atrófica, mas com secreção intacta de fator intrínseco. Pacientes tomando medicamentos supressores de secreção ácida, como omeprazol, também absorvem mal a cobalamina dos alimentos, embora raramente apresentem deficiência. O pontochave da má absorção ligada aos alimentos parece ser a perda de pepsina e da secreção ácida necessária para a atividade ideal desta enzima.

Má absorção de vitamina B12 dos alimentos é encontrada em 30 a 40% das pessoas com níveis diminuídos de cobalamina. É geralmente associada à deficiência subclínica e, menos frequentemente, a deficiências graves, mas também ocorre em 10 a 15% de pessoas com níveis normais de vitamina B12. Progressão para anemia perniciosa com perda de fator intrínseco tem sido descrita em vários pacientes⁶.

Ausência de secreção gástrica

A deficiência de fator intrínseco associada à produção deficiente de ácido clorídrico pode ser decorrente de gastrectomia total ou parcial, gastrite atrófica crônica secundária à destruição autoimune das células parietais da mucosa (anemia perniciosa) ou destruição da mucosa gástrica pela ingestão de substâncias cáusticas.

A gastrectomia total leva invariavelmente à deficiência de vitamina B12 em 2 a 10 anos. Após gastrectomia parcial, aproximadamente 1/3 dos pacientes pode desenvolver deficiência de vitamina B12. As cirurgias gástricas para tratamento de obesidade mórbida levam a graus variados de má absorção de cobalamina dos alimentos².

Deficiência de vitamina B12	Deficiência de folatos	Deficiência combinada de vitamina B12 e folatos	Doenças hereditárias da síntese do DNA	Anormalidades adquiridas da síntese do DNA
Dieta deficiente (rara)	Deficiência da dieta	Espru tropical	Acidúria orótica	Antagonistas dos folatos (p. ex., metotrexato)
Falta de fator intrínseco: anemia perniciosa, gastrectomia total ou parcial, ingestão de substâncias cáusticas	Aumento das necessidades: gravidez, infância, anemias hemolíticas crônicas	Enteropatia induzida por glúten	Síndrome de Lesch-Nayan	Antagonistas das purinas (p. ex., 6-mercaptopurina)
Fator intrínseco funcionalmente anormal	Aumento das perdas: diálise crônica, algumas doenças de pele		Anemia megaloblástica responsiva à tiamina	Antagonistas das pirimidinas (p. ex., arabinosídeo citocina
Má absorção da vitamina B12 dos alimentos	Alcoolismo		Deficiência de metiltetra- -hidrofolato-redutase	Agentes alquilantes (p. ex., ciclofosfamida
Competição biológica por vitamina B12: supercrescimento bacteriano no intestino delgado, infestação por Diphyllobotrium latum	Má absorção congenital de folatos		Deficiência de transcobalamina II	Zidovudina (AZT, retrovir)
Má absorção seletiva de vitamina B12 familiar (síndrome de Imerslund-Grāsbeck)	Deficiência de folatos induzida por drogas		Homocisteinúria e acidúria metilmalônica	Trimetoprina
Má absorção induzida por drogas (ácido aminossalicílico, neomicina, colchicina, cloreto de potássio de liberação lenta, metformina, fenformina, biguanidas, colestiramina)	Ressecção intestinal extensa, ressecção jejunal			Contraceptivos orais
Doença pancreática crônica				Óxido nitroso
Sindrome de Zollinger-Ellison				Arsénico
Anormalidades do íleo: ressecção ileal, doença de Chron, espru tropical crônico, outras doenças adquiridas				
Mecanismo complexo ou incerto: infecção pelo HIV				

A anemia perniciosa é causada pela destruição autoimune e atrofia das células parietais da mucosa gástrica, com falta de produção de fator intrínseco e de HCl, levando à má absorção e à subsequente deficiência de cobalamina.

Eventos anormais que impedem a absorção de vitamina B12

Na insuficiência pancreática, existe deficiência de protease pancreática, com dificuldade para quebrar a ligação da cobalamina com a haptocorrina, o que impede a transferência da cobalamina para o fator intrínseco. O uso precoce de reposição de enzimas pancreáticas tem tornado esta causa pouco comum. A hipersecreção gástrica causada por um gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison), além de poder inativar a protease pancreática endógena, ainda leva a um pH baixo no lúmen intestinal, podendo impedir, no íleo, a ligação do complexo cobalamina-fator intrínseco com os receptores da célula intestinal, já que esse processo requer um pH superior a 5,4.

O supercrescimento bacteriano no intestino delgado pode acontecer em situações de estase, diminuição de motilidade e hipogamaglobulinemia, as quais favorecem a colonização por bactérias que competem pela vitamina B12 livre antes de sua ligação com o fator intrínseco. As infestações maciças por *Diphyllobothrium latum*, derivadas do hábito alimentar de consumir peixe cru, podem levar à deficiência de vitamina B12 por consumo pelos vermes adultos que podem atingir 10 m de comprimento².

Doenças da mucosa intestinal ou dos receptores do fator intrínseco

A maior quantidade de receptores do complexo cobalamina-fator intrínseco está no íleo distal. As ressecções, as disfunções ou os desvios envolvendo o íleo terminal podem resultar em má absorção de vitamina B12.

Má absorção induzida por drogas

Alguns medicamentos, como biguanidas (p. ex., metformina), cloreto de potássio de liberação lenta, colestiramina, colchicina e neomicina, podem alterar a absorção de vitamina B12, inibindo o seu transporte transenterocítico ou transepitelial².

O óxido nitroso inativa a cobalamina de forma irreversível. Embora a exposição aguda durante cirurgias prolongadas possa causar megaloblastose, a exposição intermitente crônica leva mais frequentemente a manifestações neuromielopáticas⁷.

Deficiência de folatos

Causas nutricionais

A carência de folatos pode ser decorrente de dieta deficiente ou de aumento das necessidades. Se o consumo de folatos cessar abruptamente, o estoque de folato é suficiente para aproximadamente 4 meses. Este estoque esgota-se mais rapidamente nos indivíduos que fazem cronicamente equilíbrio negativo. Os hábitos nutricionais das populações são importantes para a manutenção do equilíbrio adequado de folatos. Existem dietas que, por razões sazonais, sociais, culturais ou étnicas, são pobres nesses compostos. Os indivíduos idosos de qualquer nível socioeconômico apresentam risco de desenvolver deficiência, se sua dieta for pobre em folatos por conta da deficiências físicas ou isolamento social, assim como os indivíduos com anorexia secundária a doenças crônicas².

Aumento das necessidades

A gravidez e a lactação são estados em que ocorre aumento das necessidades de folatos para o crescimento fetal e o desenvolvimento dos tecidos maternos. O transporte de folato através da placenta depende de um aporte adequado de folato pela dieta. Existe risco maior de deficiência na gravidez gemelar e na presença de hiperemese gravídica. A deficiência de folatos pode causar anormalidades de desenvolvimento neural no feto. Na infância, a necessidade aumentada é decorrente do crescimento.

Os pacientes com hemólise crônica e com doenças exfoliativas da pele têm aumento das necessidades pelo aumento da produção celular. Estes últimos apresentam, além da necessidade aumentada, aumento das perdas pela descamação celular².

Doenças do intestino delgado

O espru tropical e a doença celíaca podem ocorrer por deficiência de folatos decorrente de má absorção causada pelas anormalidades da mucosa intestinal. Com o passar do tempo, essa deficiência pode coexistir com deficiência de cobalamina e de outras vitaminas⁶.

Abuso de álcool e medicamentos

O abuso de álcool é causa frequente de deficiência de folatos, porque, além de causar alterações na qualidade da dieta, ainda pode interferir no metabolismo, na utilização e no estoque desse nutriente.

Dos medicamentos, a trimetoprina, a pirimetamina e o metotrexato causam inibição da di-hidrofolato-redutase, que pode ser revertida pelo 5-formil-THF (ácido folínico). A sulfassalazina induz megaloblastose por diminuir a quebra de poliglutamatos a monoglutamatos antes da absorção ou por induzir anemia hemolítica, aumentando as necessidades. Os contraceptivos orais podem aumentar o catabolismo dos folatos, enquanto anticonvulsivantes diminuem a absorção. Quimioterápicos antineoplásicos e agentes antirretrovirais induzem megaloblastose por interferir na síntese do DNA².

Diagnóstico

A anemia megaloblástica faz parte do diagnóstico diferencial das anemias macrocíticas. No Quadro 2 estão relacionadas as possíveis causas de anemia macrocítica.

A abordagem ao paciente com anemia megaloblástica é feita no sentido de primeiro reconhecer que a anemia megaloblástica está presente, depois distinguir se a deficiência é de folato, de vitamina B12 ou combinada e, finalmente, diagnosticar a doença de base ou o mecanismo causador da doença (Quadro 1). A Figura 38 é um exemplo de investigação diagnóstica das anemias megaloblásticas em adultos, considerando a hipótese de deficiência de vitamina B12 (Figura 4)8. Quanto à deficiência de folatos, como a dieta insuficiente, o abuso de álcool, os efeitos de drogas e o aumento das necessidades são causas frequentes, uma história cuidadosa é geralmente o meio mais eficaz para o diagnóstico etiológico. Má absorção deve ser considerada pela história e sempre que não existir uma causa dietética aparente. Testes de absorção de folato não são de uso habitual e o diagnóstico baseia-se no diagnóstico das doenças intestinais associadas à má absorção7.

Quadro clínico

O quadro clínico da deficiência de vitamina B12 e/ ou de folatos é muito semelhante, mas com a notável exceção da disfunção neurológica.

Durante a realização da anamnese, é importante, como já ressaltado, obter dados da dieta do paciente, informações sobre abuso de álcool, presença de história familiar de doenças hematológicas e autoimunes, uso de anticonvulsivantes, antecedente de anemias hemolíticas,

Quadro 2. Possíveis causas de anemia macrocítica*

Reticulocitose: resposta à perda de sangue, resposta à hemólise

Insuficiência da medula óssea: aplasia medular, mielodisplasia

Doença hepática

Toxicidade: álcool, agentes quimioterápicos

Doenças da tireoide

Deficiências de vitaminas: deficiência de folato, deficiência de vitamina B12 doenças intestinais, cirurgias gástricas ou intestinais, inalação acidental ou proposital de óxido nitroso.

Os sintomas de apresentação geralmente são os de anemia crônica. Com a anemia progressiva vêm a hipervolemia, os sintomas cardiovasculares e a palidez combinada com a hiperbilirrubinemia, que resulta na clássica coloração amarelo-esverdeada da pele. Os sintomas gerais são intensos, sobretudo na deficiência de cobalamina (Quadro 3)8. O paciente aparenta estar muito doente, geralmente relata falta de apetite e perda de peso, tem aspecto envelhecido, podendo apresentar encanecimento precoce. Atrofia das papilas linguais é comum. A língua é lisa e muito vermelha, podendo ou não ser sintomática. Além da presença de glossite, outras mucosas também podem ser acometidas (boca, cérvice, vilosidades intestinais). Aumento da tireoide pode estar presente nos casos associados à autoimunidade. Nos casos com anemia grave e sintomas cardiovasculares, pode haver esplenomegalia discreta decorrente de congestão e hematopoese extramedular2.5,6.

Na deficiência de vitamina B12, sintomas neurológicos podem acompanhar o quadro de anemia, mas podem ocorrer também na ausência de anormalidades hematológicas⁹. Anemia pode estar ausente em 28% dos casos de disfunção neurológica. A frequência de envolvimento neurológico é desconhecida. A doença neurológica afeta principalmente a substância branca das colunas lateral e dorsal da medula espinal. Na deficiência de cobalamina, ocorre um processo de desmielinização que se manifesta clinicamente como anormalidades cerebrais e degeneração combinada subaguda do cordão espinal. Os sintomas sensoriais subjetivos constituem a mais precoce e frequente evidência de envolvimento do sistema nervoso central. Mais comumente, o paciente experimenta parestesias que começam na ponta dos dedos dos pés e evoluem para uma distribuição em bota e em luva nos quatro membros. Fraqueza muscular, ataxia, espasticidade, distúrbios da marcha, reflexo de Babinsky positivo, impotência e perda de controle vesical e fecal podem ser encontrados em casos avançados. Os sintomas cerebrais incluem alterações emocionais e cognitivas que podem ocorrer em graus variáveis de intensidade. Tanto as alterações da medula espinal como as desmielinizantes cerebrais podem ser detectadas por ressonância magnética. Alterações psiquiátricas mais sérias são raras e podem incluir alucinações, surtos de mania e estados esquizofrênicos e paranoides. Manifestações neurológicas menos comuns incluem oftalmoplegia, perversão do apetite e do olfato e neurite retrobulbar6.

Diferente da anemia, a lesão neurológica nem sempre responde ao tratamento com cobalamina^{1,6}. O tratamento com ácido fólico em pacientes com deficiência de vitamina B12 pode permitir o aparecimento da lesão neurológica ou eventualmente até acelerá-lo. O folato, portanto, não deve ser administrado isoladamente como teste tera-

Manifestações hematológicas	Manifestações neuro- psiquiátricas digestivas	Manifestações ginecológicas e obstétricas	Outras manifestações	
Frequentes: macrocitose, hipersegmentação de neutrófilos, anemia macrocítica e arregenerativa, megaloblastose medular (medula azul)	Frequentes: polineurites (principalmente sensitivas, ataxia, sinal de Babinsky)	Clássicas: glossite, icterícia (Tbilirrubina indireta)	Discutíveis: atrofia da mucosa vaginal e infecções crônicas vaginais ou urinárias	Em estudo: trombo- embolismo venoso e cardiopatias isquémicas associadas à hiper- homocisteinemia
Menos frequentes: pancitopenias	Clássicas: esclerose combinada da medula espinal	Discutíveis: dor abdominal, dispepsia, náuseas, vômitos, diarreia e problemas funcionais intestinais	Em estudo: diminuição da fertilidade e abortamento de repetição	
Raras: trombocitopenias e neutropenias isoladas	Raras: síndrome cerebelar, alterações dos nervos cranianos, neurite e atrofia ótica, incontinência urinária ou fecal Em estudo: alterações das funções superiores com demência, AVC e aterosclerose (hiperhomocisteinemia), síndromes parkinsonianas, depressão, epilepsia, distúrbios do sono	Raras: úlceras cutâneo-mucosas refratárias ou recidivantes		

pêutico^{1,6}. Embora raras, a neuropatia periférica, a neuropatia ótica e a degeneração combinada subaguda da medula espinal têm sido descritas na deficiência de folatos^{10,11}.

Os pacientes que apresentam deficiência de vitamina B12 em consequência de anemia perniciosa podem ter outros distúrbios imunes associados. Aproximadamente 10% desses pacientes desenvolvem doenças da tireoide, mais frequentemente hipotireoidismo, mas outras alterações imunes podem ocorrer, como vitiligo, hipoparatireoidismo, hipoadrenalismo e miastenia gravis⁶.

Além da associação com distúrbios imunes, a atrofia da mucosa gástrica presente na anemia perniciosa pode causar uma redução na absorção do ferro não heme pela redução da produção de ácido clorídrico, com instalação de deficiência de ferro que pode preceder, acompanhar ou ser subsequente à deficiência de vitamina B12¹².

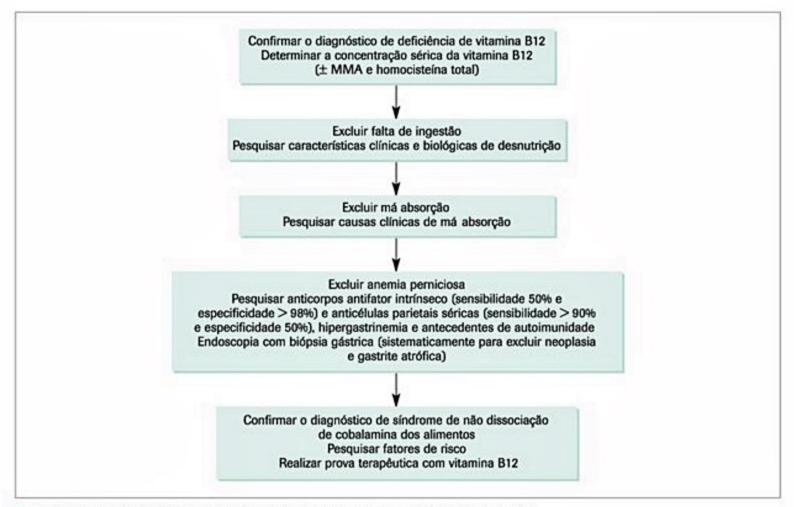


Figura 3. Diagnóstico da deficiência de vitamina B12 em adultos⁸. MMA: ácido metilmalônico.

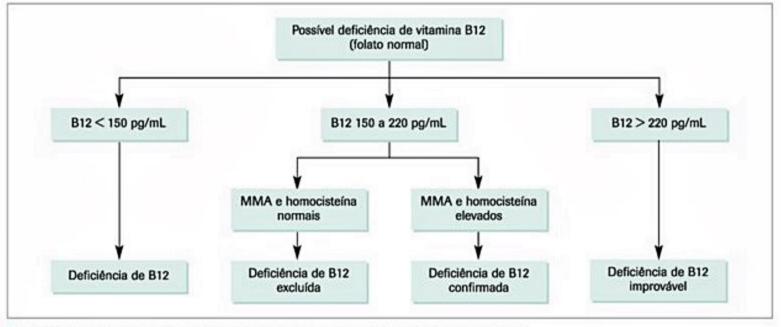


Figura 4. Diagnóstico laboratorial da deficiência de vitamina B12⁴. MMA: ácido metilmalônico.

Quadro laboratorial

Sangue

O hemograma pode mostrar alterações em número e morfologia nas três séries13-15. A anemia está presente em graus variáveis e, na ausência de doenças associadas, é macrocítica (geralmente VCM > 110 fl), com reticulócitos baixos14. A macrocitose precede o aparecimento da anemia e pode ser obscurecida ou mascarada pela coexistência de deficiência de ferro, talassemia minor ou doença inflamatória². Os leucócitos podem estar em número normal ou reduzido. A leucopenia geralmente é resultado de neutropenia. As plaquetas podem estar reduzidas em número, com formas bizarras e de grande tamanho. Quanto às características morfológicas do sangue periférico, os dois achados mais importantes são a hipersegmentação dos neutrófilos e a macroovalocitose dos eritrócitos⁶. A hipersegmentação de neutrófilos (Figura 5B) é um dos sinais mais sensíveis e específicos da anemia megaloblástica. Normalmente, o núcleo dos neutrófilos segmentados tem até cinco lobos. Na anemia megaloblástica, neutrófilos com 6 ou até 10 ou mais lobos podem ser encontrados. Estes neutrófilos só são detectados pela análise do esfregaço de sangue, uma vez que não há alerta para neutrófilos hipersegmentados nos contadores eletrônicos.

Os macroovalócitos (Figura 5A) são eritrócitos macrocíticos de forma oval. Embora predominem os macrovalócitos, o tamanho (anisocitose) e a forma (poiquilocitose) podem variar consideravelmente. Além disso, inúmeras inclusões podem ser observadas na série vermelha, como pontilhado basófilo, corpúsculos de Howell-Jolly e anéis acidófilos de vários formatos (anéis de Cabot)⁶. Megaloblastos circulantes também podem ser observados.

Medula óssea

A medula óssea é celular e geralmente hiperplásica, com predomínio dos precursores eritroides (Figura 6). Os megaloblastos distinguem-se pelo seu grande tamanho e especialmente pelo aspecto delicado de sua cromatina, que é reticulada, semelhante a uma peneira, diferente da cromatina densa das células normais. Esta alteração morfológica está presente em todos os estágios do desenvolvimento eritroide¹⁵. O citoplasma dos precursores mais jovens é intensamente basofilico. Os precursores mais

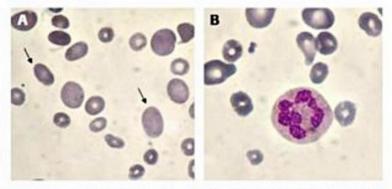


Figura 5. Sangue periférico de paciente com anemia megaloblástica (coloração de Leishman). (A) Macrovalócitos (setas). (B) Neutrófilo hipersegmentado.

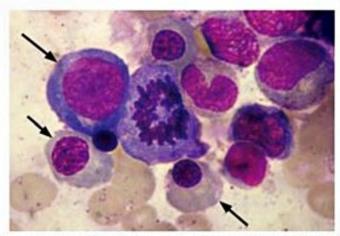


Figura 6. Megaloblastos (setas) e figura de mitose em medula óssea de paciente com anemia perniciosa (coloração de Leishman).

maduros, como os megaloblastos ortocromáticos, apresentam intenso assincronismo de maturação, com citoplasma abundante e basofílico contrastando com o núcleo imaturo. Um número inusitadamente elevado de figuras de mitose pode ser observado⁶.

A leucopoese está ativa, mas também é anormal. Ao lado de células de aspecto normal, observam-se precursores granulocíticos muito grandes. Essas células gigantes podem ocorrer em qualquer estágio de diferenciação das séries mieloides, mas são particularmente comuns entre os metamielócitos^{2,6}.

A proliferação dos megacariócitos costuma estar menos acometida, mas quando a alteração megaloblástica é grave, eles podem estar diminuídos em número e com anormalidades nucleares evidentes.

No caso de existir uma condição associada que neutraliza a tendência para gerar grandes células, como a deficiência de ferro ou a talassemia *minor*, a presença de metamielócitos e mielócitos gigantes na medula óssea e de neutrófilos hipersegmentados no sangue periférico é uma pista importante. Isso é clinicamente relevante porque a resposta hematológica máxima ao tratamento só ocorre se as deficiências associadas forem corrigidas.

Perfil do ferro, bilirrubinas e DHL

A concentração plasmática de ferro está moderadamente elevada, quando não há deficiência de ferro associada. A capacidade total de ligação de ferro do plasma está discretamente diminuída. Os estoques de ferro da medula óssea, assim como o número de sideroblastos, tendem a estar aumentados. Isso ocorre em razão da não utilização do ferro pelas células eritroides, que são destruídas precocemente na medula óssea (eritropoese ineficiente)⁶. Em decorrência disso, há produção excessiva de pigmento biliar, responsável pelo leve aumento da bilirrubina indireta observado em alguns pacientes. Os níveis de desidrogenase lática (DHL), em geral, estão muito aumentados pelo mesmo motivo, a eritropoese ineficiente¹⁵.

Dosagem de vitamina B12 e de folatos

A avaliação laboratorial, diante da suspeita de deficiência de vitamina B12 ou de folatos, começa com a determinação dos níveis séricos dessas vitaminas e então progride, se necessário, para os testes confirmatórios baseados na dosagem dos metabólitos ácido metilmalônico e homocisteína.

Nível sérico diminuído de vitamina B12 (< 200 pg/ mL) é um indicador importante de deficiência. Mais do que 90% dos pacientes com níveis séricos de cobalamina abaixo de 200 pg/mL apresentam evidências de verdadeira deficiência tecidual, enquanto pacientes com alterações neurológicas ou neuropsiquiátricas podem, como já citado, não ter anemia e ter níveis de cobalamina minimamente reduzidos².

A concentração de vitamina B12 pode estar falsamente diminuída em pacientes com deficiência de folatos, mieloma múltiplo, esclerose múltipla, HIV, gravidez, em uso de anticoncepcionais orais, deficiência de transcobalamina II e uso de medicamentos com ação antifolato¹.

Níveis elevados de cobalamina podem ser encontrados em pacientes com insuficiência renal, leucemia mieloide crônica, leucemia promielocítica aguda e câncer metastático com reação leucemoide, mascarando a deficiência dessa vitamina⁶.

A dosagem de folato sérico, quando combinada com o quadro clínico de anemia megaloblástica e com o resultado da dosagem de cobalamina, é o teste bioquímico mais barato e útil para diagnosticar deficiência de folato. O nível de folato sérico é altamente sensível à ingestão de uma única refeição rica em folatos. A deficiência nutricional de folatos durante aproximadamente 3 semanas é suficiente para causar uma redução no folato sérico, sendo um indicador sensível de equilíbrio negativo de folatos. Redução de folato sérico na ausência de megaloblastose ocorre em 30% dos pacientes internados com anorexia, e é igualmente vista em consumo agudo de álcool, gravidez normal e durante o uso de anticonvulsivantes¹⁴.

O folato intraeritrocitário é visto como um indicador mais verdadeiro do folato tecidual do que os níveis séricos que flutuam com a ingestão. Entretanto, os níveis de folato intracelular não possibilitam a distinção entre deficiência de folato e de B12, porque 63% dos pacientes com deficiência de cobalamina têm folato eritrocitário baixo. A transfusão de sangue, por razões óbvias, invalida a dosagem de folato eritrocitário. As várias fontes de erro, tanto clínicas como decorrentes de dificuldades metodológicas, levam ao questionamento da utilidade dessa dosagem⁶.

Dosagem dos metabólitos homocisteína e ácido metilmalônico (MMA)

Ambos os metabólitos aumentam precocemente na deficiência de vitamina B12, mas, apesar de serem considerados padrão de referência para o diagnóstico dessa deficiência, são muito caros para o uso inicial.

O MMA, um produto do acúmulo da metilmalonil-CoA, aumenta no soro e na urina na deficiência de cobalamina, mas não na de folato. Portanto, o MMA é um teste mais específico para a deficiência de cobalamina do que a homocisteína. No entanto, a dosagem de MMA é dispendiosa, não amplamente disponível e sua realização é demorada. Em pacientes com função renal normal, uma dosagem elevada de MMA é altamente específica para deficiência de B12, sendo mais específica que a própria dosagem baixa de cobalamina. Já sua sensibilidade para detectar deficiência de B12 é similar à dosagem baixa da vitamina. Noventa e oito por cento dos casos confirmados de deficiência de B12 e menos de 2% dos casos confirmados de deficiência de folatos (sem insuficiência renal) apresentam níveis elevados de MMA¹.

A dosagem de homocisteína plasmática total é mais barata e mais disponível do que a de MMA. E melhor dosar homocisteína no plasma do que no soro, para não contaminar o plasma com os níveis intraeritrocitários liberados pela hemólise⁶. É recomendado sempre medir a creatinina sérica porque existe correlação com os níveis de creatinina, mesmo nos pacientes sem insuficiência renal. A especificidade do teste é baixa, com aumento de homocisteína em 95% dos casos de deficiência de B12 e em 86% dos casos de deficiência de folatos. Está aumentada também em presença de insuficiência renal, abuso de álcool, deficiência de vitamina B6, hipotireoidismo, alguns medicamentos (p. ex., isoniazida) e nos erros inatos do metabolismo da homocisteína. Apesar da falta de discriminação entre a deficiência de cobalamina e folato limitar sua utilidade diagnóstica, um resultado normal ajuda a excluir as deficiências (Figura 4)4.

Os níveis aumentados de MMA e homocisteína na deficiência de cobalamina retornam ao normal após o tratamento com B12, mas não com folato¹.

Autoanticorpos

Anticorpos séricos antifator intrínseco são encontrados em 50 a 70% dos pacientes com anemia perniciosa. Apesar da sensibilidade limitada, este teste é útil pela alta especificidade que, provavelmente, excede 95%. Os anticorpos anticélulas parietais gástricas ocorrem em 80 a 90% dos pacientes, mas sua utilidade é limitada porque é específico para gastrite imune, mas não para anemia perniciosa. Além disso, este anticorpo tende a desaparecer com o tempo, diferente do anticorpo antifator intrínseco⁶.

Teste de Schilling

O teste de Schilling atualmente tem apenas valor histórico. Era utilizado para avaliar o local e a etiologia da má absorção de cobalamina. Uma dose de vitamina B12 era administrada por via intramuscular para saturar os depósitos. Após isso, era administrada uma dose por via oral de vitamina B12 marcada com Co radioativo (57Co), e a excreção era medida em urina de 24 horas. A principal causa de erro era a coleta inadequada de urina e a presença de insuficiência renal. Se a excreção da vitamina marcada fosse baixa, o exame era repetido com administração de B12 e fator intrínseco. Se a excreção normalizasse, significava que a deficiência de absorção era decorrente da ausência de fator intrínseco. Se não houvesse correção, o problema estaria no intestino. Nestes casos, se houvesse suspeita de supercrescimento bacteriano, recomendava-se tratar com

antibióticos apropriados e repetir o teste. Se não houvesse correção, o problema poderia ser decorrente de infestação por *Diphyllobotrium latum*, de anormalidades do íleo ou de deficiência de transcobalamina II.

Apesar da utilidade em determinar o local da má absorção, sua complexidade, aliada ao fato de envolver a administração de substância radioativa, o levou a cair em desuso⁴.

Endoscopia digestiva com biópsia de mucosa gástrica

A endoscopia gástrica pode mostrar o aspecto característico da mucosa atrófica e a biópsia confirma o diagnóstico. É importante excluir neoplasias⁸. Parece haver risco aumentado para dois tipos de tumores gástricos na gastrite atrófica: carcinoide, encontrado em 7% dos casos, e carcinoma gástrico, embora, para este último, os estudos não sejam concordantes⁶.

Tratamento

Como a maioria das anemias megaloblásticas é causada por deficiência de ácido fólico ou de vitamina B12 ou combinada, o tratamento, em geral, consiste em identificar e tratar a causa de base, quando possível, e corrigir a deficiência.

Deficiência de vitamina B12

Reposição parenteral

Existem vários esquemas de tratamento. A reposição parenteral com 1.000 mcg de vitamina B12/semana, durante 4 semanas, por via intramuscular, seguido de injeções mensais é o mais prático¹⁴. A retenção de vitamina B12 é variável nos diferentes indivíduos, sendo possível o espaçamento entre as injeções para trimestrais ou até para intervalos maiores, desde que controlado com dosagens séricas prévias à administração da próxima dose. O tratamento deve permanecer ao longo da vida quando a causa de base não puder ser removida, como é o caso da anemia perniciosa. Praticamente não ocorrem efeitos colaterais relacionados à administração de vitamina B12. O único efeito colateral descrito é reação alérgica ocasional, em geral pelo conservante⁶.

Reposição por via oral

A reposição por via oral permanece, até o momento, como indicação de exceção, isto é, apenas em alterações da hemostasia, quando não for possível utilizar a via intramuscular, embora estudos limitados sugiram que o tratamento oral possa ser tão efetivo quanto o parenteral. As doses recomendadas variam de 500 a 1.000 mcg/dia. até 1.000 a 2.000 mcg/dia.

Teste terapêutico como ferramenta de investigação

A resposta ótima a doses terapêuticas de vitamina B12 confirma o diagnóstico de deficiência. Uma resposta subótima pode indicar que o diagnóstico inicial estava errado ou, mais frequentemente, que existe uma causa associada. A causa associada mais frequente é a deficiência de ferro. Outras causas possíveis são infecções, doenças inflamatórias crônicas ou insuficiência renal. É importante notar que o tratamento com 5 mg de ácido fólico diário pode causar uma resposta hematológica ótima na anemia megaloblástica por deficiência de vitamina B12, mas que a neuropatia ou recaída hematológica ou ambas se desenvolvem após alguns meses. Portanto, uma resposta a doses terapêuticas de folato não pode ser tomada como evidência definitiva de deficiência de folato. Tratamento com vitamina B12 não causa resposta ideal na presença de deficiência de folato¹.

Deficiência de folatos

Reposição com ácido fólico

A reposição com ácido fólico é feita, de modo geral, por via oral, uma vez/dia. É o tratamento habitual nas condições relacionadas à dieta, à gravidez e a outros aumentos das necessidades. A dose diária de 1 mg é suficiente na maioria dos pacientes. A repleção dos depósitos é atingida com 1 mg/dia durante aproximadamente 1 mês. A maioria das preparações tem 5 mg de ácido fólico, bastando administrar 1 comprimido/dia. A duração do tratamento depende da doença de base.

O leucovorin (5-formil-THF) é indicado apenas em pacientes que não conseguem reduzir o ácido fólico, por exemplo, os que estão utilizando drogas que inibem a di-hidrofolato-redutase ou em alguns erros inatos do metabolismo dos folatos².

A toxicidade do ácido fólico é mínima e ocorre apenas ocasionalmente em pacientes recebendo grandes doses por via endovenosa⁶.

Resposta ao tratamento

A resposta ao tratamento ocorre muito rapidamente, portanto a coleta de exames deve preceder a administração do medicamento.

- Sangue periférico: o sinal mais útil e precoce é a reticulocitose, que aparece em 2 a 3 dias, com pico máximo em 5 a 8 dias. Após 5 a 7 dias, observa-se aumento de Hb e Ht, com valores normais em 4 a 8 semanas (independentemente do grau de anemia). O VCM diminui gradualmente, e os números de neutrófilos e de plaquetas normalizam em 1 semana. Os neutrófilos hipersegmentados desaparecem em 14 dias.
- Medula óssea: a eritropoese ineficiente reverte em 24 horas. Sua morfologia altera-se com extraordinária rapidez: em 6 a 10 horas diminui muito o número de megaloblastos, em 24 a 48 horas a maturação eritroide normaliza, os metamielócitos gigantes persistem por uma semana ou mais.
- Alterações bioquímicas: o ferro sérico diminui em 24 a 48 horas para níveis subnormais e pode permanecer baixo por várias semanas. O folato sérico diminui nas primeiras 24 horas após o tratamento, e os níveis de DHL normalizam em 1 a 2 semanas.

Considerações finais

Anemia megaloblástica é causada predominantemente por deficiência de vitamina B12 e/ou de folatos.

A deficiência de cobalamina pode ocorrer por uma variedade de circunstâncias: insuficiência dietética (rara), má absorção da cobalamina dos alimentos (inabilidade para separar a cobalamina do alimento por proteólise), acloridria (idosos, drogas que inibem a secreção ácida gástrica ou cirurgia), perda dos receptores ileais (ressecção do íleo terminal ou doença inflamatória intestinal), competição biológica (*Diphyllobothrium latum* ou síndromes de supercrescimento bacteriano), síndromes congênitas raras e falta de produção de fator intrínseco no estômago em razão de anemia perniciosa. As causas mais frequentes são má absorção da cobalamina dos alimentos e anemia perniciosa.

As principais causas de deficiência de folatos são dieta inadequada, especialmente no idoso, gravidez, abuso de álcool, anemia hemolítica crônica e induzida por drogas, particularmente por antimetabólicos ou inibidores da tetra-hidrofolato-redutase.

O quadro clínico e os achados hematológicos e morfológicos da deficiência de ácido fólico são similares aos da deficiência de vitamina B12, com exceção do quadro neurológico, que praticamente não ocorre na deficiência de folatos.

A causa das manifestações neurológicas na deficiência de vitamina B12 permanece obscura. Independentemente do mecanismo, a lesão neurológica pode ser irreversível, portanto, diagnóstico e tratamento apropriados são críticos.

O diagnóstico da deficiência de vitamina B12 é direto quando a deficiência é grave e existe anemia hipoproliferativa caracterizada por macrocitose intensa, hipersegmentação de neutrófilos, pancitopenia e sinais de eritropoese ineficiente (como níveis elevados de DHL e aumento de bilirrubina indireta) nos testes laboratoriais.

Nos casos subclínicos ou duvidosos, os níveis séricos de MMA e homocisteína plasmática total são úteis como testes auxiliares no diagnóstico da deficiência de cobalamina.

Teste para pesquisa de anticorpos contra células parietais pode ser útil em alguns casos, assim como teste para pesquisa de anticorpos contra o fator intrínseco, mas o primeiro é relativamente inespecífico e o último relativamente insensível, embora específico.

A suplementação com ácido fólico baseada no achado de macrocitose pode precipitar a lesão neurológica na presença de deficiência de B12; portanto, em testes terapêuticos, deve ser administrada primeiro a vitamina B12.

Referências bibliográficas

- Wickramasinghe SN. Diagnosis of megaloblastic anaemias. Blood Rev. 2006;20:299-318
- Antony AC. Megaloblastic anemias. In: Goldman L, Ausiello D. (eds.). Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 1231-41.
- Stabler SP, Allen RH. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. Annu Rev Nutr. 2004;24:299-326.
- Marks PW, Zukerberger LR. Case 30-2004: a 37-year-old woman with parethesias of the arms and legs. N Engl J Med. 2004;351:1333-41.
- Means Jr RT, Glader B. Anemia: general considerations. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means, Jr RT (eds.). Wintrobe's clinical hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.779-809
- Carmel R. Megaloblastic anemia: disorders of impaired DNA synthesis. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means, Jr RT, (eds.). Wintrobe's clinical hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 1143-72.
- Singer MA, Lazaridis C, Nations SP, Wolfe GI. Reversible nitrous oxide-induced myeloneuropathy with pernicious anemia: case report and literature review. Muscle Nerve. 2008;37:125-9.
- Andrés E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltenbach G, Schlienger JL. Carences en vitamine B12 chez l'adulte: étiologies, manifestations cliniques et traitement. Rev Med Interne. 2005;26:938-46.
- Stabler SP, Allen RH, Savage DJ, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. Blood. 1990;76:871-81.
- Guettat L, Gille M, Delbecq J, Depre A. Folic acid deficiency with leukoencephalopathy and chronic axonal neuropathy of sensory predominance. Rev Neurol (Paris). 1997;153:351-3.
- Sofer Y, Harel L, Sharkia M, Amir J, Schoenfeld T, Straussberg R. Neurological manifestations of folate transport defect: case report and review of the literature. J Child Neurol. 2007;22:783-6.
- Hershko C, Ronson A, Souroujon M, Mashler I, Heyd J, Patz J. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. Blood. 2006;107:1673-9.
- Andrès E, Affenberger S, Zimmer J, Vinzio S, Grosu D, Pistol G, et al. Current hematologic findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency. Clin Lab Haem. 2008;28:50-6.
- Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. Clin Med Res. 2006;4:236-41.
- Federici I., Loukili NH, Zimmer J, Affenberger S, Maloise F, Andrés E. Manifestations bématologiques de la carence en vitamine B12: données personelles et revue de la literature. Rev Méd Interne. 2007;28:225-31.
- Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, McCaddon A, Hood K, Papaioannou A, et al. Oral vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. Fam Pract. 2006;23:279-85.

Anemias Hereditárias

Sandra Fátima Menosi Gualandro Paulo Augusto Achucarro Silveira Guilherme Henrique Hencklain Fonseca

SUMÁRIO

Introdução, 70

Anemias hemolíticas hereditárias, 70

Características clínicas gerais, 70

Características laboratoriais, 71

Classificação, 71

Considerações finais, 87

Referências bibliográficas, 88

Introdução

As anemias hereditárias podem ser de natureza hemolítica e não hemolítica. As anemias hereditárias hemolíticas são frequentemente encontradas na prática clínica e serão abordadas a seguir. As anemias hereditárias associadas a aplasia medular serão discutidas no Capítulo "Aplasia Medular". Um outro grupo raro de anemias hereditárias de natureza não hemolítica são as anemias sideroblásticas congênitas que são devidas a defeitos na síntese do heme. Elas podem ser herdadas ligadas ao X, predominando em homens, embora por consequência da lionização possa haver mulheres afetadas. Herança autossômica dominante e casos esporádicos também podem ocorrer. As formas com anemia mais intensa são reconhecidas na infância ou adolescência, enquanto casos mais leves podem ter diagnóstico mais tardio. Os pacientes podem apresentar palidez e esplenomegalia moderada. Neste tipo de anemia, a microcitose é acentuada, assim como a anisocitose e a poiquilocitose. A sobrecarga de ferro é a principal complicação, ocorrendo inclusive nos casos com pouca ou nenhuma anemia. Em todos os casos, independentemente da etiologia específica, a diminuição da síntese do heme leva à retenção de ferro no interior das mitocôndrias. Morfologicamente, isso pode ser visualizado em 30 a 50% das células precursoras da linhagem eritroide (eritroblastos) em aspirado de medula óssea, como grânulos rodeando o núcleo, semelhante a um anel, constituindo o sideroblasto em anel, característico dessas anemias1. Isso ocorre porque a disposição das mitocôndrias é perinuclear. Na Figura 1 pode-se observar essas células características.

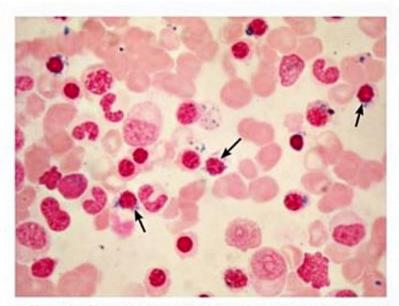


Figura 1. Sideroblastos em anel (setas) em aspirado de medula óssea (coloração de Perls).

Anemias hemolíticas hereditárias

Características clínicas gerais

Grau de anemia

Nas anemias hemolíticas congênitas, a gravidade da anemia varia não apenas entre as diferentes doenças, mas também entre os pacientes com a mesma doença. Na maioria delas, a anemia é moderada e, devido à cronicidade do quadro, relativamente bem tolerada. Alguns pacientes não apresentam anemia alguma. Isso retarda o diagnóstico em algumas dessas doenças, que eventualmente é acidental ou feito durante estudos familiares. Por outro lado, às vezes a anemia é grave e muito precoce, com necessidade transfusional ao longo da vida, como é o caso da talassemia major.

Icterícia

Nessas anemias, a icterícia geralmente é notada no período neonatal, requerendo fototerapia com frequência e, eventualmente, exsanguineotransfusão. Nas crianças mais velhas e nos adultos, a icterícia é variável, podendo ser discreta a ponto de passar despercebida. Os pacientes com anemias hemolíticas hereditárias que cursam com crises de hemólise podem referir icterícia episódica ou agravamento da icterícia durante doenças febris ou após a ingestão de determinados medicamentos. A presença de leve icterícia pode ser frequentemente o único sinal de doença hemolítica. A icterícia das doenças hemolíticas é acolúrica porque a bilirrubina não conjugada não é excretada na urina. Também não é associada a prurido. Essas duas características auxiliam no diagnóstico diferencial da icterícia encontrada nas doenças hepatobiliares.

Crise aplástica

A crise aplástica resulta da insuficiência transitória de produção de células eritroides pela medula óssea, em decorrência da infecção pelo parvovírus humano B19. Todos os pacientes com anemia hemolítica crônica de intensidade moderada que se infectam têm alto risco de desenvolver crise aplástica. Durante a crise, a concentração de hemoglobina cai acentuadamente, por vezes a níveis que ameaçam a vida; os reticulócitos também caem abruptamente a níveis abaixo de 1%, mas as contagens de leucócitos e de plaquetas permanecem inalteradas, na maioria dos casos. Eventualmente podem ocorrer leucopenia e plaquetopenia. O exame da medula óssea revela uma medula celular, mas com acentuada hipoplasia eritroide, com redução sobretudo dos precursores eritroides mais maduros, que tendem a desaparecer. Pronormoblastos gigantes podem ser observados (Figura 2). Essa intercorrência costuma ser autolimitada e se resolve em 10 a 12 dias nos indivíduos imunocompetentes. A recuperação é precedida por grande reticulocitose. Uma única infecção aparentemente confere imunidade permanente¹.

Esplenomegalia

Esplenomegalia é um achado muito frequente nas anemias hemolíticas hereditárias. Uma exceção importante é a anemia falciforme, na qual a esplenomegalia está presente apenas nos primeiros anos de vida. As vezes, o aumento do baço é detectado em um exame de rotina, levando

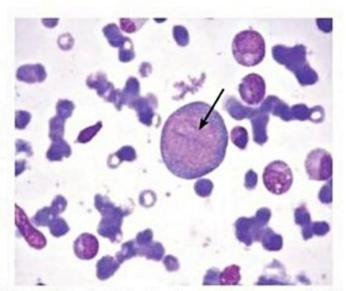


Figura 2. Proeritroblasto gigante com inclusão nuclear (seta) em infecção por parvovírus (medula óssea – coloração de Leishman).

ao diagnóstico da doença. Isso não é incomum em crianças ou mesmo em adultos com esferocitose hereditária, que descobrem a doença por meio de investigação motivada pelo encontro de esplenomegalia em um exame de rotina.

Colelitíase

Cálculos biliares e suas complicações têm papel significativo nas manifestações clínicas das anemias hemolíticas congênitas, embora raramente seja a manifestação inicial. A prevalência aumenta com a idade e com a intensidade do processo hemolítico.

Úlceras de perna

Úlceras crônicas de perna são complicações peculiares e incomuns das anemias hemolíticas crônicas. Elas são particularmente características dos pacientes com anemia falciforme, mas também podem ocorrer em outras doenças hemolíticas constitucionais (Figura 3A). As úlceras são geralmente bilaterais, predominando na região maleolar. Tendem a ser crônicas e recorrentes e, quando cicatrizam, deixam na pele uma lesão fibrótica e pigmentada.

Anormalidades esqueléticas

As anemias hemolíticas, que são intensas durante a fase de crescimento e desenvolvimento, causam grande hipertrofia da medula óssea com deformidades esqueléticas típicas: crânio em torre, maxilares proeminentes, defeitos na implantação dos dentes. A radiografia de crânio mostra grande espessamento da díploe, refletindo a intensa hiperplasia medular (Figura 3B). Tais anormalidades são típicas dos casos graves de talassemia, sendo designadas como fácies talassêmica. Atualmente, com o tratamento precoce e adequado dessas formas da doença, esse aspecto praticamente não é mais encontrado nos pacientes. Entretanto, em pacientes com talassemia intermedia, que não são habitualmente submetidos a tratamento transfusional, ainda se pode observar esse aspecto. Excepcionalmente, essas alterações podem ser encontradas em outras formas de anemias hemolíticas congênitas1 (Figura 3B).

Características laboratoriais

As alterações encontradas nos exames laboratoriais decorrentes da presença de hemólise e da resposta medular já foram abordadas no Capítulo "Anemias Hemolíticas" e podem ser aplicadas da mesma maneira a este grupo de doenças. Além dos exames gerais que caracterizam a presença de hemólise, essas anemias apresentam características específicas que possibilitam o diagnóstico etiológico e que serão discutidas nos itens subsequentes.

Classificação

As anemias hemolíticas hereditárias decorrem de defeitos intrínsecos dos eritrócitos e estão classificadas entre as anemias hemolíticas no Capítulo "Anemias Megaloblásticas". Neste capítulo serão abordadas as seguintes:



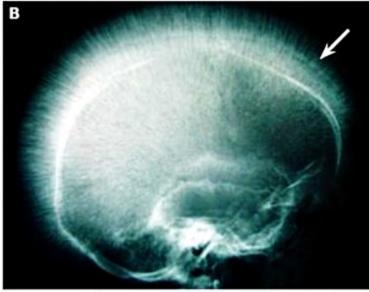


Figura 3. (A) Úlcera em perna. (B) Imagem em cabelos eriçados ou em pente, refletindo o grande espessamento da díploe (seta), em um caso incomum de deficiência grave de piruvato-quinase.

- Anemias hemolíticas hereditárias por defeitos da membrana do eritrócito:
 - Esferocitose hereditária.
 - Síndromes eliptocíticas hereditárias.
 - Estomatocitoses hereditárias.
- Anemias hemolíticas causadas por eritroenzimopatias hereditárias:
- Distúrbios do shunt da hexose-monofosfato e do metabolismo da glutationa.
- Deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD).
 - Distúrbios da via glicolítica.
 - Deficiência de piruvatoquinase (PK).
- Anemias hemolíticas causadas por defeitos hereditários da hemoglobina:
 - Hemoglobinopatias (doenças falciformes).
 - Síndromes talassêmicas.

Doenças da membrana eritrocitária

A membrana eritrocitária tem por funções a contenção da hemoglobina no interior da célula e a manutenção de importantes características físicas da hemácia. Dentre estas, destacam-se a deformabilidade² e a elasticidade, que permitem que a hemácia circule através de pertuitos menores do que o seu diâmetro e sobreviva na circulação durante 100 a 120 dias. As trocas de substâncias entre os meios interno e externo também são efetuadas pela membrana eritrocitária, que contém inúmeros mecanismos de regulação do volume e do seu conteúdo iônico³. A membrana eritrocitária normal é composta por proporções semelhantes de lípides e de proteínas (Figura 4). Os lípides estão organizados em uma dupla camada fosfolipídica, com colesterol entre elas.

As proteínas podem ser parte integrante da membrana, transfixando-a e servindo de pontes de troca entre os meios interno e externo (proteínas integrais), ou formar uma trama que reveste a face interna da dupla camada lipídica, constituindo o citoesqueleto da membrana. As proteínas que formam esse citoesqueleto são chamadas proteínas periféricas. As principais proteínas integrais são a banda 3, principal proteína de troca iônica da célula, as glicoforinas e a proteína Rh. Essas proteínas podem ancorar antígenos eritrocitários e servir como receptores para uma série de moléculas em sua parte externa. Na sua porção citoplasmática, servem como elementos de ligação com as proteínas do citoesqueleto. As proteínas periféricas mais importantes são a espectrina (alfa e beta), a anquirina, as proteínas 4.1, 4.2 e a actina4. Defeitos qualitativos e/ou quantitativos dos constituintes da membrana podem promover a sua instabilidade, levando a uma ocasional diminuição da vida média eritrocitária e, portanto, a um estado hemolítico5.

Esferocitose hereditária

Definição e prevalência

A esferocitose hereditária é uma doença hemolítica familiar, caracterizada por anemia, icterícia intermitente, esplenomegalia e resposta favorável à esplenectomia. É muito comum em determinados grupos étnicos, sendo a anemia hereditária mais comum no Norte da Europa. Nos Estados Unidos, a incidência é estimada em 1:5.000, e no Brasil, embora não haja estudos epidemiológicos, ela é bastante frequente. A forma de herança é autossômica dominante em 75% e não dominante em 25% dos casos.

Patogénese

A alteração responsável pelo aparecimento dos esferócitos envolve anormalidades nas chamadas interações verticais entre as proteínas da membrana eritrocitária, que incluem as ligações da espectrina, da anquirina e da proteína 4.2 com a banda 3. Os defeitos na anquirina são muito frequentes, ocorrendo em 30 a 60% dos casos. Paralelamente à diminuição da anquirina, ocorre diminuição da espectrina em grau proporcional, devido à ligação estrutural que existe entre estas duas proteínas. O grau de deficiência de anquirina/espectrina é proporcional à gravidade clínica da doença. Defeitos na banda 3 também são comuns, afetando 15 a 40% dos casos. Os defeitos na

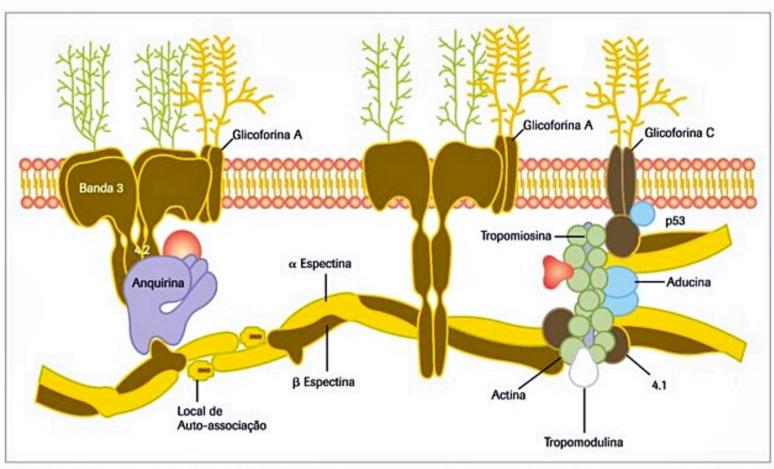


Figura 4. Estrutura esquemática da membrana eritrocitária mostrando as proteínas integrais e periféricas e sua relação com a dupla camada lipídica (modificado de Tse e Lux*).

estrutura protéica da membrana levam a ligações instáveis entre as proteínas e a dupla camada lipídica6. A desestruturação da membrana leva à perda de lípides, com consequente formação de esferócitos5. A perda de lípides e proteínas (anquirina, espectrina e banda 3) da membrana eritrocitária ocorre durante toda a vida do eritrócito, sendo mais acentuada no baço. Isso é decorrente do chamado condicionamento esplênico, em que, sob condições de hemoconcentração, estase e baixo pH, as hemácias podem ativar o mecanismo de cotransporte Na-K, tornando-se desidratadas, esferocíticas e menos deformáveis, ficando retidas no baço. As células que escapam da destruição no baço e retornam à circulação são as células microcíticas e hiperdensas (esferócitos) características, observadas na esferocitose hereditária. A importância do condicionamento esplênico fica evidente pela melhora clínica observada após a esplenectomia.

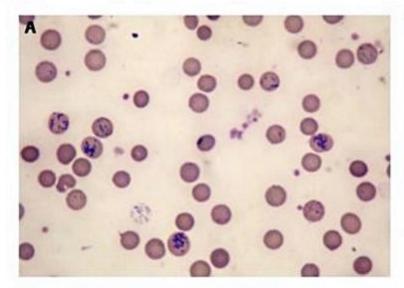
Quadro clínico

A esferocitose hereditária é caracterizada por anemia, icterícia e esplenomegalia de graus variáveis, sendo diagnosticada em qualquer período da vida. A anemia é, em geral, leve a moderada, mas ocasionalmente pode ser muito acentuada. A icterícia pode ser pronunciada nos recémnascidos, com necessidade de exsanguineotransfusão. Após o período neonatal, a icterícia costuma tornar-se leve a moderada, podendo ser intermitente, piorando em associação a esforços físicos, infecções, estresses emocionais ou gravidez. A esplenomegalia está presente em mais

de 75% dos casos. Cálculos biliares são frequentes, ocorrendo em 5% dos casos na primeira década de vida, em
40 a 50% entre a segunda e a quinta décadas, chegando a
75% nas décadas posteriores. Como em outras anemias
hemolíticas crônicas constitucionais, podem surgir úlceras de perna. Agravamento agudo da anemia pode ocorrer nas chamadas crises aplástica e megaloblástica. Por sua
vez, a crise megaloblástica é decorrente de deficiência de
folatos, cujas necessidades estão aumentadas nas anemias
hemolíticas crônicas. Nestes casos, além da anemia, podem existir também leucopenia e plaquetopenia. Aparecimento de massas decorrentes de hematopoese extramedular, simulando tumores, principalmente paravertebrais
e mediastinais, é outra complicação da doença.

Quadro laboratorial

A anemia pode estar presente ou não, mas reticulocitose (Figura 5A) ocorre sempre, refletindo hemólise e tentativa de compensação medular. Hiperbilirrubinemia indireta e aumento de DHL também ocorrem. Presença de esferócitos é característica da doença (Figura 5B), embora possa ocorrer também nas anemias hemolíticas autoimunes por anticorpos quentes, que deve ser excluída pelo teste de Coombs direto. Existe aumento da concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), reflexo de células desidratadas e que perderam membrana sem perder conteúdo de hemoglobina. A fragilidade osmótica está aumentada (Figura 6). A deformabilidade eritrocitária estudada pela ectacitometria se mostra di-



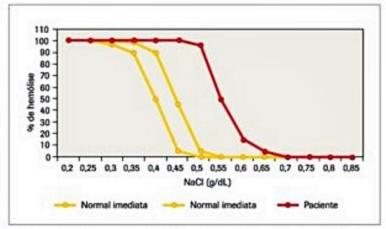
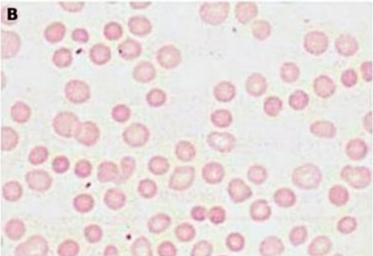
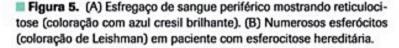


Figura 6. Curva de fragilidade osmótica desviada para a direita em um caso de esferocitose hereditária.





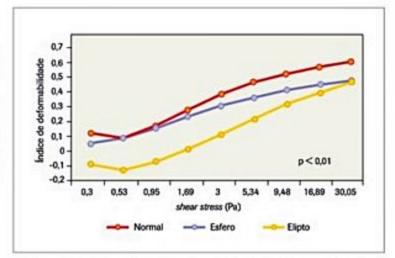


Figura 7. Deformabilidade eritrocitária diminuída na esferocitose hereditária e na eliptocitose hereditária demonstrada pela ectacitometria, em que os eritrócitos são submetidos a *shear stress* crescentes *in vitro* e é determinado seu coeficiente de alongamento.

minuída (Figura 7), e o estudo das proteínas da membrana pode evidenciar diminuição da anquirina, espectrina, banda 3 ou proteína 4.2, e orientar a pesquisa do defeito genético, embora estes exames não sejam necessários para o diagnóstico.

Tratamento

No período neonatal, casos com hemólise grave e hiperbilirrubinemia acentuada, com risco de kernicterus, podem necessitar de exsanguineotransfusão. Como em todas as anemias hemolíticas crônicas, a necessidade de folatos está aumentada, sendo indicada a suplementação com ácido fólico (1 a 5 mg/dia VO). Transfusões de sangue podem ser necessárias durante exacerbação de hemólise e nos episódios de crises aplásticas e megaloblásticas. A esplenectomia é considerada curativa e está indicada nos casos mais graves (hemoglobina < 8 g/dL e reticulócitos > 10%), na presença de comprometimento físico e intelectual devido à anemia, de eritropoese extramedular e de cálculos biliares, que sugerem grande atividade hemolítica. A esplenectomia pode ser realizada por técnica cirúrgica tradicional ou por laparoscopia. Em geral, é feita após os 6 anos de idade. Em idades muito precoces, pode ser realizada a esplenectomia parcial⁷. Todos os pacientes devem receber vacinação antipneumocócica, preferencialmente algumas semanas antes da cirurgia. Vacinação anti-*Haemophillus influenzae* e antimeningocócica, assim como antibioticoterapia profilática, após a esplenectomia, estão indicadas em crianças⁵.

Eliptocitose hereditária

A eliptocitose hereditária compreende um grupo de doenças caracterizadas pela presença de hemácias elípticas no sangue periférico. A maioria dos casos não tem repercussão clínica, sendo o diagnóstico sugerido pelo achado de eliptócitos durante um exame de rotina⁸. Ocasionalmente, no entanto, pode cursar com anemia hemolítica de graus variáveis, necessitando de transfusões de sangue e esplenectomia. O amplo espectro de apresentação clínica e laboratorial é decorrente da grande variedade de anormalidades moleculares e genéticas associadas. A eliptocitose hereditária pode ser encontrada em todos os grupos étnicos, com prevalência de 1:2.500 em caucasianos e 1:150 em algumas partes da África⁹. No Brasil, não se dispõe de dados epidemiológicos, mas sua frequência deve ser alta, em vista da origem étnica de nossa população.

Existem duas formas clínicas de eliptocitose hereditária: a eliptocitose hereditária comum e a piropoiquilocitose hereditária⁵.

Patogênese e quadro clínico

A eliptocitose hereditária comum é causada por defeitos nas chamadas interações horizontais entre as proteínas da membrana eritrocitária. Defeitos na espectrina são os principais responsáveis, com mutações afetando o sítio de autoassociação entre as moléculas, em 50 a 80% dos casos. Esses defeitos levam à instabilidade do citoesqueleto com formação dos eliptócitos e, nos casos mais graves, severa fragmentação celular e hemólise10. É a forma clínica mais frequente, predominando nas populações de origem africana. Na maior parte dos casos, a única alteração é a morfologia eritrocitária, com eliptócitos correspondendo a mais de 40% das células. Nas formas heterozigotas, não ocorrem anemia, esplenomegalia ou reticulocitose. Nos casos homozigotos ou com dupla heterozigose, a hemólise pode ser proeminente, com anemia, reticulocitose e fragmentação celular.

A piropoiquilocitose hereditária (HPP) é uma forma rara de eliptocitose hereditária, que se caracteriza por acentuada fragmentação celular e sensibilidade térmica anormal, com fragmentação eritrocitária a 45 a 46°C (normal a partir de 49°C)¹¹. No período neonatal, apresenta-se como grave anemia hemolítica, muitas vezes com risco de morte.

Avaliação laboratorial

A avaliação morfológica das hemácias no esfregaço de sangue periférico é o principal elemento para a avaliação diagnóstica e da gravidade do quadro. Eliptócitos são a marca registrada da doença, variando de 15% a quase 100% das células (Figura 8). Fragmentação celular e microcitose estão presentes nos quadros mais graves, em geral associados a anemia e reticulocitose. Na HPP, a fragmentação celular é extrema, dificultando o achado de eliptócitos no esfregaço de sangue. Muitas vezes, isso faz a HPP ser erroneamente diagnosticada como esferocito-

se grave. O exame dos pais é imprescindível nesses casos, e mostra um deles com aspecto eliptocitário típico. Para a identificação do defeito de base, é necessário o estudo das proteínas da membrana em centros especializados.

Tratamento

Como não há manifestações clínicas na maioria dos casos, em geral não há necessidade de tratamento. Pacientes que cursam com hemólise crônica e anemia podem se beneficiar da esplenectomia, mas os resultados não são bons como na esferocitose hereditária. Na HPP, a esplenectomia pode ser salvadora, tendo muitas vezes indicação precoce. Nestes casos, a esplenectomia parcial pode ser boa opção. O uso de ácido fólico está indicado nos casos com anemia hemolítica.

Estomatocitose hereditária

O termo estomatocitose hereditária designa uma série de doenças hereditárias do eritrócito, caracterizadas por anormalidades nos mecanismos de regulação do volume celular, levando a defeitos na permeabilidade da membrana aos cátions monovalentes Na⁺ e K⁺¹². Dependendo do tipo de defeito, as células tornam-se hiper-hidratadas (hidrocitose hereditária) ou desidratadas (xerocitose hereditária) ou com fenótipos intermediários. São doenças raras, mas possivelmente subdiagnosticadas. A incidência estimada de xerocitose é de 1/10.000 e de hidrocitose, de 1/100.000.

Quadro clínico-laboratorial

A estomatocitose hereditária apresenta anemia hemolítica leve a moderada, com níveis de hemoglobina ao redor de 10 g/dL, reticulocitose (5 a 10%) e macrocitose (VCM entre 100 e 115 fls). A CHCM está elevada na xerocitose e diminuída na hidrocitose. Estomatócitos são frequentemente visualizados na hidrocitose, mas estão presentes, em grau variável, também nas formas desidratadas (Figura 9). O diagnóstico é baseado na determinação da quantidade intraeritrocitária de Na* e K*, além de provas específicas com as quais são estudados os diversos

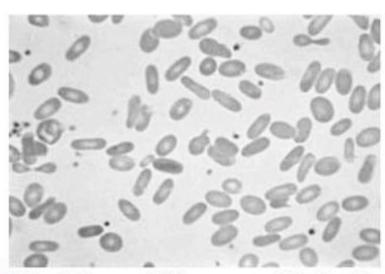


Figura 8. Numerosos eliptócitos em sangue periférico de paciente com eliptocitose hereditária comum.

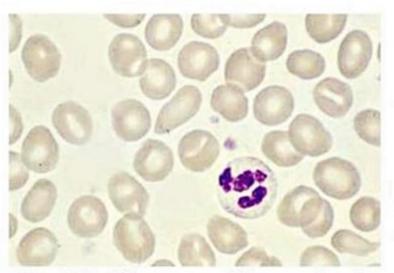


Figura 9. Estomatócitos em sangue periférico em caso de xerocitose hereditária (coloração de Leishman).

canais de troca iônica da membrana eritrocitária. A ectacitometria em gradiente osmótico parece ser o teste diagnóstico mais importante na identificação das células estomatocíticas, pela demonstração de padrões de deformabilidade eritrocitária específicos, embora não seja um exame disponível na rotina¹³. Além dos sinais laboratoriais de hemólise, os pacientes com estomatocitose cursam com sobrecarga de ferro, apresentando aumento da saturação da transferrina e hiperferritinemia, independentemente da necessidade de transfusão de sangue. Esplenomegalia e cálculos biliares são achados comuns.

Tratamento

Diferente da esferocitose, na qual a esplenectomia é frequentemente curativa, na estomatocitose hereditária a retirada do baço, além de não melhorar a anemia, está contraindicada em vista das frequentes complicações trombóticas que seguem a esplenectomia¹⁴.

Eritroenzimopatias

Como a hemácia madura é uma célula anucleada, ela necessita de mecanismos que gerem energia e que a protejam de danos oxidativos. Para isso, ela conta com um arsenal de enzimas que geram energia a partir da glicólise (ciclo de Embden-Meyerhof) e que têm ação antioxidante (ciclo das pentoses ou via da hexose monofosfato). Estas vias estão esquematizadas respectivamente nas Figuras 10 e 11¹⁵. Deficiências nas enzimas integrantes desses ciclos podem levar ao encurtamento da vida média eritrocitária.

As principais eritroenzimopatias de interesse clínico são: deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) e deficiência de piruvatoquinase (PK).

Deficiencia de glicose-6-fosfato-desidrogenase

A G6PD é uma enzima integrante do chamado shunt das pentoses ou via da hexose monofosfato. É importante na manutenção dos níveis de glutationa reduzida, que

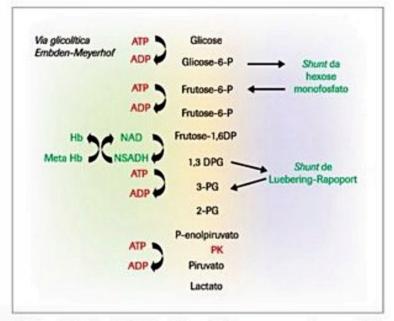
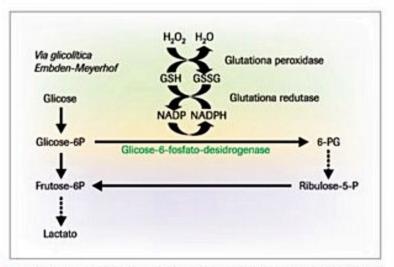


Figura 10. Via de Embden-Meyerhof que gera energia a partir da glicólise anaeróbica.



■ Figura 11. Via da hexose monofosfato ou shunt das pentoses, em que a glutationa deve ser mantida em estado reduzido para proteger a célula contra a ação de substâncias oxidantes.

protege a hemácia de danos oxidativos. A enzima G6PD age sobre o substrato glicose-6-fosfato, gerando NADPH, que age como cofator da glutationa-redutase na geração de glutationa reduzida. A glutationa reduzida detoxifica peróxido de hidrogênio, mantendo a célula protegida (Figura 11). Na deficiência de G6PD, por bloqueio desse mecanismo protetor, a hemoglobina pode se tornar oxidada, se desnaturar e formar corpúsculos de Heinz; estes lesam a membrana eritrocitária levando à retirada das hemácias da circulação pelo baço.

A doença é herdada ligada ao cromossomo X, havendo mais de 400 mutações descritas. As enzimas mutantes apresentam diferentes graus de atividade, e o quadro clínico depende disso. Quanto menor a atividade enzimática, maior a intensidade do quadro clínico.

A deficiência de G6PD é a doença metabólica eritrocitária mais comum, afetando cerca de 400 milhões de pessoas pelo mundo^{15,16}. Embora sua distribuição seja universal, predomina em determinados grupos étnicos. No Brasil, acomete 8% dos afrodescendentes.

Quadro clínico-laboratorial e tratamento

A deficiência de G6PD causa mais frequentemente quadro de anemia hemolítica ocasional, episódica, aguda, relacionada a fatores precipitantes como infecções ou ingestão de substâncias oxidantes. Mais raramente, pode provocar quadro de anemia hemolítica crônica. O quadro clínico depende do tipo de mutação presente no gene da G6PD.

Anemia hemolítica aguda pode ocorrer após contato com uma série de fármacos e drogas, que incluem derivados de sulfa, antimaláricos, antibióticos e analgésicos. O quadro clínico geralmente é de início súbito, com palidez, icterícia e urina escura. Pode ser acompanhado por dor abdominal ou lombar. O hemograma revela anemia (queda de hemoglobina de 3 a 4 g/dL), reticulocitose, células fragmentadas, microesferócitos e células "mordidas" (bite cells). O quadro hemolítico em geral é autolimitado, melhorando sem tratamento em alguns dias. O agente causal deve ser retirado sempre que possível, e o processo infeccioso, quando presente, deve ser tratado¹⁵.

Anemia hemolítica não esferocítica congênita é uma forma mais rara de deficiência de G6PD, relacionada a variantes com atividade enzimática muito baixa; não requer fator precipitante, cursando com hemólise constante e anemia. Nos casos graves de ocorrência neonatal, pode ser necessária exsanguineotransfusão, e transfusões de sangue podem ser necessárias ao longo da vida. Suplementação com ácido fólico é indicada. Esplenectomia pode ser útil, quando existe grande necessidade transfusional¹⁵.

Deficiência de piruvatoquinase (PK)

É a mais frequente enzimopatia do ciclo metabólico eritrocitário associado à glicólise. A PK é a enzima necessária para a passagem de fosfoenolpiruvato para piruvato na via de Embden-Meyerhof, responsável pela geração de energia para a hemácia, sob a forma de ATP (Figura 10). Na sua deficiência, menos energia é formada e a hemácia tem vida média encurtada, com consequente anemia hemolítica¹⁵.

Quadro clínico-laboratorial

A expressão clínica da deficiência de PK é variável, ocorrendo desde hemólise grave neonatal até quadros hemolíticos bem compensados. Nas formas graves neonatais, a hemólise pode ser pronunciada a ponto de haver necessidade de exsanguineotransfusão para evitar kernicterus. Durante a vida, os pacientes podem apresentar graus variáveis de anemia, icterícia e esplenomegalia. Cálculos biliares e úlceras de perna (Figura 3A) podem estar presentes e, em casos raros, deformidades esqueléticas (Figura 3B), refletindo a gravidade da hemólise constante.

Tratamento

O tratamento inclui transfusões de sangue nos primeiros anos de vida, necessárias para o crescimento adequado. Nesses casos, quelação de ferro deve ser instituída para evitar hemossiderose. A esplenectomia pode ser útil quando a hemólise é constante e grave. Deve ser realizada após os 5 a 6 anos de idade para diminuir os riscos de infecção pós-esplenectomia após vacinação antipneumocócica e anti-hemófilos. A esplenectomia em geral melhora o quadro clínico e a necessidade transfusional, embora possam persistir sinais laboratoriais de hemólise e risco de cálculos biliares. Suplementação com ácido fólico também está indicada¹⁵.

Hemoglobinopatias

As anormalidades da hemoglobina podem ser de duas naturezas: estruturais (hemoglobinopatias) ou defeitos de síntese de uma ou mais cadeias globínicas da molécula da hemoglobina (talassemias).

Talassemias

Definição e considerações gerais

As talassemias constituem um grupo heterogêneo de doenças hereditárias, caracterizadas por diminuição ou ausência de síntese de uma ou mais cadeias globínicas da molécula de hemoglobina⁴.

A molécula de hemoglobina (Hb) é constituída por 4 cadeias globínicas e 4 grupos heme. No início do desenvolvimento, estão presentes as Hb embrionárias, que são substituídas pela Hb fetal (HbF) durante a vida intrauterina e gradualmente pela HbA, após o nascimento. A estrutura de todas estas hemoglobinas é semelhante e, cada uma delas é constituída por 2 pares de cadeias globínicas idênticas. Com exceção de algumas Hb embrionárias, todas as hemoglobinas normais são constituídas por um par de cadeias alfa, combinadas com um par de cadeias não alfa, sintetizadas na proporção de 1:1. A hemoglobina do adulto é formada por uma mistura de HbA, HbA, e HbF (Quadro 1). A HbF é uma mistura de duas formas moleculares A-gama e G-gama, que diferem em um aminoácido (alanina ou glicina). Os pacientes com beta-talassemia têm diminuição de produção de cadeias beta com relação à produção de cadeias alfa, acontecendo o inverso nos casos de alfa-talassemia.

Prevalência e distribuição

As talassemias são consideradas as doenças genéticas mais comuns do mundo, sendo de distribuição universal. A maior prevalência de alfa-talassemia ocorre no Sudeste da Ásia e entre as populações originárias da costa oeste da África. As beta-talassemias predominam numa ampla região que inclui a bacia do Mediterrâneo, o Oriente Médio, a Índia e o Sudeste da Ásia. Aproximadamente 3% da população do mundo é portadora de um gene beta-talassêmico. Estes genes são particularmente prevalentes na Itália e na Grécia¹⁷. No Brasil, a doença predomina entre descendentes de italianos, gregos e africanos.

Classificação

As síndromes talassêmicas podem ser classificadas de forma clínica, genética e molecular.

A classificação mais antiga é a classificação clínica, que divide as talassemias de acordo com a gravidade (Quadro 2). A classificação clínica, apesar de não ter base genética ou molecular, é útil na prática médica. As formas major ou maior são as formas graves, dependentes de transfusões, que devem ser tratadas em centros especializados. As formas minor ou menor são assintomáticas, representam o chamado traço talassêmico e são as mais frequentes na prática clínica. As talassemias que apresentam um grau maior de anemia do que o traço talassêmico, mas que não são graves como as major, são chamadas

Quadro 1. Constituição das hemoglobinas normais do adulto e proporção média de cada uma em indivíduos normais

Hemoglobinas normais do adulto

HbA → 2 cadeias alfa e 2 cadeias beta (± 97%)

HbA2 → 2 cadeias alfa e 2 cadeias delta (± 2,5%)

HbF → 2 cadeias alfa e 2 cadeias gama (< 1%)

Note que todas são formadas por 2 cadeias alfa e 2 cadeias não alfa.

de talassemias intermedias e são as com maior variabilidade clínica. Finalmente, existem alguns portadores do gene talassêmico que são clínica e hematologicamente normais, sendo designados como portadores silenciosos.

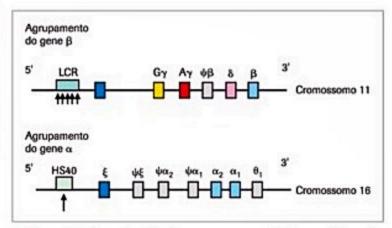
A classificação genética leva em conta a cadeia globínica cuja síntese está deficiente ou ausente (Quadro 3). A classificação molecular é extensa, complexa e baseia-se nas diferentes mutações ou deleções que causam as talassemias¹⁸.

Mecanismos genéticos e patologia molecular

A síntese das cadeias globínicas é controlada por agrupamentos gênicos localizados nos cromossomos 11 e 16. Os genes que controlam a síntese de cadeias alfa são duplicados (alfa₂ e alfa₁) e localizados no cromossomo 16. A síntese das cadeias globínicas beta, delta e gama é controlada por um agrupamento gênico localizado no cromossomo 11. A expressão dos genes das globinas é comandada em grande parte por elementos reguladores designados HS-40 para o agrupamento gênico da alfa--globina e LCR para o da beta-globina (Figura 12)¹⁹.

Defeitos moleculares

As síndromes alfa-talassêmicas são atualmente classificadas em dois grupos, referidos como alfa⁰-talassemias e alfa⁺-talassemias. As alfa⁰-talassemias geralmente resultam de deleção dos genes alfa₂ e alfa₁ em cis (no mesmo cromossomo) ou deleção do grupamento gênico inteiro junto com a principal sequência reguladora (HS-40) ou da deleção apenas do elemento regulador (HS-40). Menos frequentemente, as alfa⁰-talassemias podem ser cau-



■ Figura 12. Organização dos genes que controlam a síntese das cadeias globínicas com suas respectivas regiões controladoras¹?.

sadas por mutação em um dos genes alfa em cis com deleção do outro gene alfa. As alfa⁺-talassemias geralmente são causadas por deleção de um único gene alfa ou, menos frequentemente, por mutações de ponto afetando os genes alfa₁ ou alfa₂²⁰.

As mutações beta-talassêmicas também podem dar origem a dois fenótipos: beta+ e beta0. Ao contrário das alfa-talassemias, as beta raramente são causadas por deleção gênica. As deleções, quando presentes, podem atingir os elementos reguladores da região beta-LCR, os genes estruturais do grupamento gênico e elementos críticos da região promotora. As mais comuns, entretanto, são as variantes não delecionais, que podem afetar cada passo da função do gene beta – a transcrição, o processamento, o transporte e a tradução do RNA, assim como a estabilidade da cadeia beta produzida18.

As beta-talassemias são causadas por mais de 200 mutações, embora apenas aproximadamente 20 diferentes alelos sejam responsáveis por 80% dos genes beta-talassêmicos na população mundial. Cada grupo étnico tem seus alelos beta-talassêmicos particulares¹⁷.

A persistência hereditária de hemoglobina fetal caracteriza-se pela presença de níveis aumentados de HbF na vida adulta, na ausência de anormalidades hematoló-

Classificação genética			
Alfa-talassemias	 α⁰(): 2 genes alfa inativados por deleção no mesmo cromossomo α*(-alfa): um dos genes é inativado por deleção (alfa¹alfa): um dos genes é inativado por mutação 		
Beta-talassemias	βº: não existe produção de cadeia betaglobínica β+: existe produção, mas em nível reduzido Principal característica diagnóstica = aumento de HbA ₂		
Delta-beta-talassemias	(δβ)°: não existe síntese de cadeia delta e beta (δβ)+: redução de síntese de cadeia delta e beta Hb Lepore: hemoglobinas anormais produzidas pela combinação de cadeias alfa com cadeias formadas pela fusão de parte da cadeia delta com parte de beta		
Delta-talassemias	Clinicamente silenciosas		
Gama-talassemias	Não parecem ter significado clínico		
Persistência hereditária de Hb fetal (PHHF)	Grupo heterogêneo de doenças, com síntese persistente de HbF na vida adulta		

gicas relevantes. A quantidade de HbF varia de 2 a 30%, refletindo a heterogeneidade molecular. Pode ser causada por defeitos delecionais e não delecionais¹⁷.

Fisiopatologia

A deficiência de síntese de uma ou mais cadeias globínicas tem duas consequências: desequilíbrio de produção entre as cadeias alfa e não alfa e síntese diminuída de hemoglobina. As cadeias produzidas em excesso levam a alterações na produção e na vida média dos eritrócitos. A diminuição na produção da hemoglobina contribui para a anemia e causa a hipocromia característica das talassemias. A gravidade da anemia é determinada pelo grau de desequilíbrio da síntese de cadeias globínicas.

Pacientes com alfa-talassemia têm diminuição de produção de cadeias globínicas alfa em relação às cadeias beta. As cadeias beta livres se agrupam em tetrâmeros (beta4). A hemoglobina constituída por estes tetrâmeros beta4 é denominada hemoglobina H (HbH), é instável e se precipita formando corpos de inclusão. Os eritrócitos com esses corpos de inclusão são removidos rapidamente da circulação pelo sistema retículo-endotelial (SRE), tendo sua vida média encurtada. Isso resulta em anemia que é compensada parcialmente pelo aumento na produção dos glóbulos vermelhos20. Na vida intrauterina, a cadeia que sobra é a cadeia gama, que se agrupa formando tetrâmeros gama4, que são chamados de Hb Bart's (Quadro 4).

Os pacientes com beta-talassemia, por sua vez, têm diminuição da produção de cadeias beta, o que acarreta um excesso relativo de cadeias alfa. Embora a redução na produção de cadeias beta seja compensada por certo aumento na produção de cadeias delta e gama, esse aumento é insuficiente para ligar todas as cadeias alfa produzidas. As cadeias alfa são extremamente insolúveis e precipitam nos precursores eritroides, levando à maturação defeituosa e destruição celular, principalmente intramedular (eritropoese ineficiente). Os monômeros de cadeia alfa formam hemicromos que modificam as proteínas da membrana celular, incluindo a banda 3 e a proteína 4.1, a anquirina e a espectrina, além de causar a externalização da fosfatidilserina da camada lipídica, que é procoa-

Quadro 4. Fisiopatologia das alfa-talassemias

Diminuição da síntese de cadeias alfa na vida fetal = acúmulo de cadeias gama (Hb Bart's) após o nascimento = acúmulo de cadeias beta (HbH)

Hb Bart's e HbH = inúteis para transportar O_2 instáveis, alta afinidade pelo O_2 facilmente oxidáveis \rightarrow precipitam

A eritropoese ineficiente não é tão grande quanto nas betatalassemias

As cadeias formadas em excesso precipitam dentro do eritrócito, causando a destruição precoce da célula dentro da medula (eritropoese ineficiente). Na vida intra-uterina, a cadeia em excesso é a cadeia gama, que, após o nascimento, vai gradativamente sendo substituída pela cadeia beta.

gulante, podendo ativar a coagulação 17,20. As células anormais que não são destruídas na medula óssea e caem no sangue periférico são removidas rapidamente pelo baço e pelo figado (Figura 13).

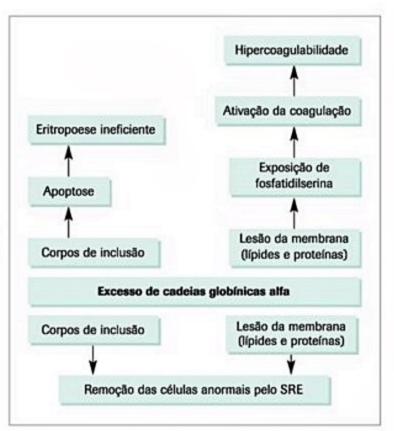
O baço aumenta progressivamente, na tentativa de fagocitar as células anormais, exacerbando ainda mais a anemia pela hemodiluição. A anemia grave resultante desse processo estimula a produção de eritropoetina, causando enorme expansão da medula óssea e hematopoese extramedular. Essa expansão leva a anormalidades esqueléticas e alterações metabólicas diversas. A hematopoese acelerada induz sinalização para aumentar a absorção de ferro no nível intestinal. A ferroportina e a hepcidina são proteínas críticas na regulação dos mecanismos de absorção e movimentação do ferro pelo organismo (ver Capítulo "Hemocromatose"). Esse processo, associado à sobrecarga de ferro iatrogênica, secundária ao tratamento transfusional ao longo da vida, leva à hemocromatose tecidual e suas complicações²⁰ (Quadro 5).

Aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento das principais síndromes talassémicas

Alfa-talassemias

A deleção de 1 ou ambos os genes da cadeia globínica alfa é a mutação mais comum do genoma humano²⁰. As alfa-talassemias são muito pouco diagnosticadas na prática, porque as formas clinicamente brandas, que são as mais frequentes, necessitam de diagnóstico molecular, que não está disponível de rotina.

Apesar do grande número de alelos alfa-talassêmicos, só existem quatro condições clínicas e hematológi-



■ Figura 13. Fisiopatologia das beta-talassemias. SRE: sistema reticuloendotelial.
Fonte: modificado de Borgna-Pignatti e Galanello¹⁷.

Quadro 5. Efeitos clínicos dos principais aspectos fisiopatológicos das beta-talassemias

Fisiopatologia das beta-talassemias

Proliferação maciça da medula óssea eritroide: anormalidades esqueléticas

Diminuição da vida média dos eritrócitos: anemía

Aumento da atividade do SRE: hepatoesplenomegalia

Acúmulo de ferro nos tecidos: fígado, pâncreas, coração, glândulas endócrinas

cas, em ordem decrescente de gravidade: hidropisia fetal por Hb Bart's, doença da HbH, traço alfa-talassêmico e portador silencioso correspondendo, respectivamente, à deleção de 4, 3, 2 e 1 genes alfa (Figura 14).

Hidropisia fetal com Hb Bart's: esta condição, resultante da ausência dos 4 genes alfa, é a mais devastadora de todas as talassemias, observada principalmente na população do Sudeste da Ásia e em algumas regiões do Mediterrâneo. Como o feto não produz cadeias alfa, sua hemoglobina consiste quase completamente de Hb Bart's (gama4). O quadro clínico é um bebê prematuro, pálido e edemaciado que, se não for natimorto, geralmente morre logo após o nascimento18. Existem relatos de aumento das complicações relacionadas à gravidez nesses casos, com alta incidência de hipertensão (75%), convulsões, hemorragia pós-parto (10%) e outras complicações periparto. O diagnóstico pré-natal pode ser feito utilizando técnicas de análise do DNA em células do líquido amniótico a partir da 14ª semana e pela biópsia de vilosidade coriônica a partir da 10^a semana. Estes procedimentos apresentam risco de perda fetal de 1% e 5%, respectivamente20. Não há, até o momento, tratamento efetivo para esta doença17.

Doença da HbH: a doença da HbH afeta indivíduos do Sudeste da Ásia, das ilhas do Mediterrâneo e parte do

Oriente Médio, ocorrendo raramente em populações de afrodescendentes. É caracterizada por anemia e esplenomegalia. O quadro clínico é de talassemia intermedia, com grande variação na gravidade da doença18. A anemia é hipocrômica e microcítica, com níveis de Hb em geral entre 7 e 10 g/dL. A incubação do sangue com corantes supravitais (p. ex., azul cresil brilhante) causa a precipitação da HbH, vista como múltiplas pequenas inclusões (aspecto de bola de golfe) como se pode observar na Figura 15. A eletroforese de hemoglobina mostra quantidades variáveis de HbH (1 a 40%). Os pacientes, em geral, não necessitam de tratamento. Suplementação com ácido fólico pode ser feita como em outras anemias hemolíticas. É aconselhável orientar os pacientes para evitar drogas oxidantes pelo risco de crise hemolítica. Transfusões de sangue esporádicas podem ser necessárias. Esplenectomia pode ser indicada na presença de hiperesplenismo, mas deve ser considerado o risco de complicações trombóticas¹⁷.

Traço alfa-talassêmico: esta condição é benigna e ocorre predominantemente em descendentes de asiáticos, mediterrâneos ou africanos. É assintomática, os níveis de hemoglobina são normais ou discretamente reduzidos. Os glóbulos vermelhos são hipocrômicos e microcíticos. O diagnóstico é difícil e frequentemente circunstancial¹⁸. A presença de microcitose em um indivíduo com estoques adequados de ferro, níveis normais de HbA2 e de HbF pode ser considerada indicativa de alfa-talassemia, especialmente se existir quadro semelhante em outros membros da família. A quantidade de HbH presente nesses casos é muito pequena para ser detectada na eletroforese de Hb. Raramente, as inclusões de HbH podem ser visualizadas em algumas poucas células em esfregaço de sangue periférico corado com azul cresil brilhante. O diagnóstico de certeza baseia-se em estudos do DNA, para evidenciar a alteração gênica.

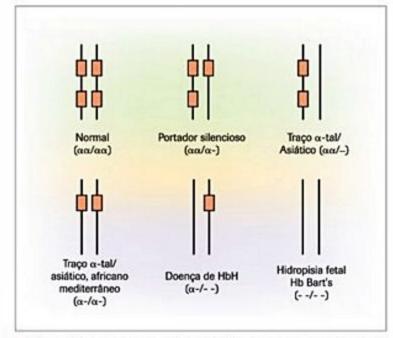
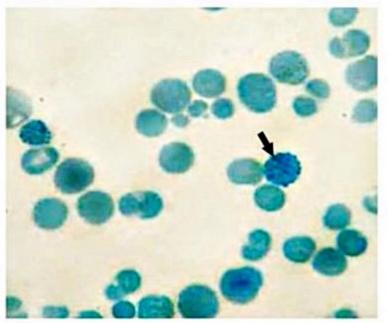


Figura 14. Diferentes genótipos de alfa-talassemia, populações em que eles predominam e síndromes clínicas associadas.



■ Figura 15. Esfregaço de sangue periférico mostrando célula com aspecto de bola de golfe em paciente com doença da HbH (coloração com azul cresil brilhante).

Portador silencioso: a deleção de um único gene alfa não causa anormalidades clínicas ou hematológicas, sendo detectada apenas pela demonstração da alteração gênica em análise de DNA. As deleções de um ou de 2 genes são assintomáticas e não requerem tratamento.

Beta-talassemias

O quadro clínico das beta-talassemias reflete o efeito quantitativo da mutação presente em cada caso sobre a síntese da betaglobina.

Beta-talassemia major: é a forma mais grave de beta--talassemia. Manifesta-se por retardo de crescimento, anemia e esplenomegalia, com eventual hiperesplenismo, osteoporose e outras alterações esqueléticas associadas à expansão da medula óssea e à sobrecarga de ferro decorrente da combinação de aumento da absorção intestinal e transfusões de sangue21. Complicações trombóticas podem ocorrer em 4% dos casos17. O figado, o coração, o pâncreas, a hipófise e outras glândulas endócrinas são os principais locais de deposição excessiva de ferro, a qual causa lesão progressiva e insuficiência desses órgãos. O curso clínico subsequente e as características físicas dependem do tratamento transfusional adequado associado ao tratamento da sobrecarga de ferro. O quadro clínico típico só ocorre atualmente na criança tratada de forma inadequada. O hemograma inicial mostra anemia microcítica e intensamente hipocrômica, com numerosos eritroblastos circulantes (Figura 16). Homozigotos para beta⁰-talassemia apresentam HbA2 e HbF, com ausência de HbA. A talassemia major é pouco frequente, e os casos suspeitos devem ser encaminhados para acompanhamento em centros especializados. O tratamento baseia-se em esquema transfusional e tratamento agressivo da sobrecarga de ferro21. O único tratamento curativo disponível é o trans-

Figura 16. Esfregaço de sangue periférico com hipocromia, hemácia em alvo (seta) e eritroblastos circulantes (setas) em talassemia major antes do tratamento (coloração de Leishman).

plante de medula óssea. Pesquisas em terapia gênica estão em andamento.

Beta-talassemia intermedia: caracteriza-se por anemia hemolítica de gravidade variável, que não requer transfusões crônicas. Como esperado pela heterogeneidade de suas bases moleculares, esta é uma entidade clínica com amplo espectro de manifestações, que variam desde uma condição próxima à da talassemia major até uma doença com poucos sintomas, descoberta em exame hematológico de rotina. Anormalidades esqueléticas associadas à expansão medular podem ocorrer, assim como esplenomegalia e hiperesplenismo. Eritropoese extramedular é frequente, apresentando-se como massas em geral de localização paravertebral ou mediastinal (Figura 17). Complicações trombóticas ocorrem em 10% dos casos, e sobrecarga de ferro tecidual pode ser encontrada em adultos, mesmo na ausência de programa transfusional crônico17. A concentração de hemoglobina varia geralmente de 6 a 9 g/dL, com as características morfológicas típicas das talassemias. A composição de hemoglobinas é variável, com aumento de HbA, e quantidades de HbF que dependem do grau de deficiência de síntese causado pela mutação presente em cada caso.

A talassemia intermedia, por definição, não requer tratamento transfusional, exceto em circunstâncias especiais. Hiperesplenismo é frequente, causando dependência transfusional que é geralmente revertida pela esplenectomia. O tratamento com hidroxiureia pode aumentar a HbF e ser benéfico em alguns casos¹⁷.

Beta-talassemia minor: causa uma condição assintomática, associada a alterações proeminentes na morfologia dos eritrócitos, com pequena ou nenhuma anemia. A beta-talassemia minor é a doença que provavelmente todo médico encontra em algum momento do exercício profissional. É descoberta por acaso em exames pré-natais, pré-operatórios e checagem de rotina ou em estudos familiares motivados por anemia em algum membro da família. Como as alterações hematológicas são frequentemente confundidas com deficiência de ferro, muitas vezes os pacientes são tratados de forma errônea por longos períodos. As principais características desta forma de talas-

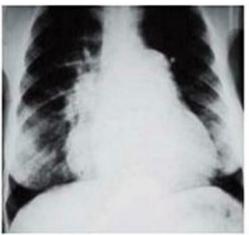




Figura 17. Hematopoese extramedular em radiografia de tórax de paciente com talassemia intermedia.

semia estão no Quadro 6. As alterações morfológicas proeminentes do sangue periférico contrastam com a diminuição discreta dos níveis de Hb. Elas incluem aniso e poiquilocitose acentuadas, microcitose, hipocromia e hemácias em alvo. O diagnóstico é feito pela demonstração de níveis aumentados de HbA₂ e, em 50% dos casos, aumento de HbF¹⁸. Não é necessário estudo molecular para o diagnóstico de beta-talassemia. É importante ressaltar que a deficiência de ferro diminui os níveis de HbA₂, podendo mascarar a presença de beta-talassemia minor²⁰. Nos casos com microcitose importante persistente após a correção da deficiência de ferro, deve-se repetir a eletroforese de hemoglobina com nova quantificação de HbA₂. A talassemia minor não requer tratamento.

Doenças falciformes

As hemoglobinopatias de maior importância no meio médico, pela frequência e morbidade, são as doenças falciformes.

Definição

As doenças falciformes (DF) constituem um grupo de anemias hereditárias que cursam com anemia hemolítica crônica, vasculopatia, fenômenos vaso-oclusivos e lesão orgânica aguda e crônica generalizada. Elas se caracterizam pela presença em homozigose ou dupla heterozigose da hemoglobina S (HbS), que resulta de uma mutação no sexto códon do gene da betaglobina (cromossomo 11) com substituição da adenina pela timina (GAGØGTG), codificando valina em vez de ácido glutâmico na 6ª posição da cadeia beta da hemoglobina (beta6 gluØval). O estado homozigoto para HbS (HbSS) é denominado anemia falciforme. O gene para HbS pode ser herdado com genes para outras hemoglobinas anormais ou para talassemia. As combinações mais frequentes em nosso meio são com a hemoglobina C constituindo a hemoglobinopatia SC e com a betatalassemia, seja betaº ou beta+, originando a Sbetaº--talassemia (Sbeta^otal) e a Sbeta⁺-talassemia (Sbeta⁺tal). Essas combinações são denominadas, em conjunto, doenças falciformes. A combinação de HbS com HbA (HbAS) não é considerada doença falciforme. Caracteriza o chamado traço falciforme, que tem importância para o aconselhamento genético, mas os seus portadores não são considerados doentes, tendo expectativa de vida normal.

Epidemiologia

A prevalência das várias formas de doença falciforme e do traço falciforme varia ao redor do mundo e nas

Quadro 6. Características gerais das beta-talassemias minor

É a mais comum na prática clínica

Hemoglobina em geral 10 g/dL

Glóbulos vermelhos hipocrômicos e microcíticos

Eletroforese de hemoglobina: T HbA2

Principal diagnóstico diferencial: anemia ferropênica

diferentes regiões do Brasil. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), há 20 milhões de pessoas com doenças falciformes em todo o planeta. Embora as doenças falciformes sejam mais comuns na África, onde, em determinadas regiões, metade da população carrega um gene para HbS, os fluxos migratórios voluntários e forçados disseminaram o gene ao redor do mundo²². No Brasil, a prevalência estimada do traço falciforme é estimada em 2 a 8%.

Fisiopatologia

A substituição do ácido glutâmico pela valina na cadeia beta da hemoglobina diminui a solubilidade da HbS no estado desoxigenado, fazendo as moléculas de desoxi-HbS se polimerizarem. A polimerização é o evento primário e indispensável na patogênese molecular da DF. O polímero é uma estrutura helicoidal, que se dispõe no eixo longitudinal do eritrócito, distorcendo a célula, a qual assume o formato de foice ou crescente. Com a reoxigenação, os polímeros se desfazem e a célula reassume seu formato original. Os diversos ciclos de falcização e desfalcização levam a alterações permanentes da membrana eritrocitária, tornando a célula irreversivelmente falcizada, independentemente da tensão de oxigênio. A polimerização da desoxiHbS é influenciada por numerosos fatores, sendo particularmente importantes a concentração intracelular de HbS, a hipóxia, a acidose e a quantidade de HbF. A HbF inibe a polimerização da HbS, e sua proporção varia não só de paciente para paciente, mas também entre os eritrócitos do mesmo paciente, dando origem a uma população celular heterogênea23.

A homeostase de cátions também está prejudicada nas células falciformes, devido à redução da capacidade de manter o gradiente normal de potássio pela ativação dos canais de Gardos e de cotransporte K/Cl. Como resultado, os eritrócitos falciformes variam em densidade e deformabilidade²⁴. Os indivíduos com maiores quantidades de eritrócitos irreversivelmente falcizados e de células densas têm mais hemólise e mais anemia, mas não têm, necessariamente, maior incidência de eventos vaso-oclusivos²⁵.

A hemólise nas DF é principalmente extravascular, decorrente da fagocitose, pelas células reticuloendoteliais, dos eritrócitos danificados. Uma proporção dos eritrócitos lesados é destruída no intravascular, com liberação excessiva de hemoglobina na circulação, superando a capacidade de ligação da haptoglobina. A hemoglobina livre no plasma inativa o óxido nítrico (NO). Esse processo promove vasoconstrição e inflamação, deflagrando as complicações vaso-oclusivas. Certas complicações, como acidente vascular cerebral (AVC), hipertensão pulmonar, priapismo e úlcera de perna, estão intimamente relacionadas à intensidade da hemólise (Figura 18), enquanto outras, como crises dolorosas, síndrome torácica aguda (STA) e osteonecrose, estão ligadas à viscosidade sanguínea elevada e às interações entre as células falciformes, leucócitos e endotélio26,27.

Os eventos vaso-oclusivos dependem provavelmente da interação entre as ocorrências intrínsecas do glóbulo

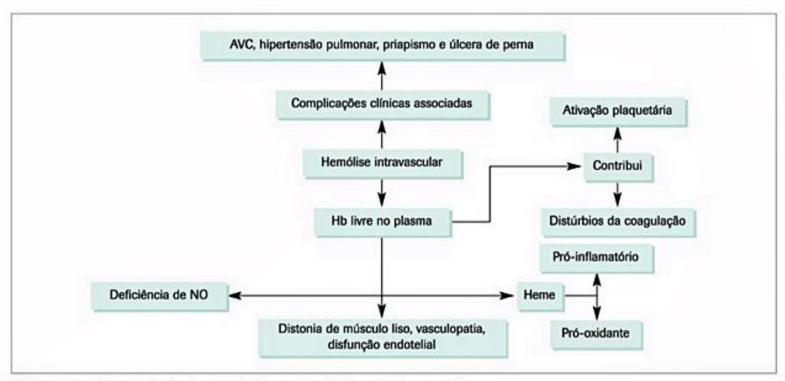


Figura 18. Fisiopatologia das doenças falciformes. Papel da hemólise intravascular.

vermelho, como a presença do polímero e o grau de lesão celular, com os fatores do ambiente celular, como a lesão endotelial, o tônus vascular e as células do sangue. Acredita-se que células menos densas, mais deformáveis e mais aderentes, como os reticulócitos, iniciem a vaso-oclusão, enquanto as células densas são sequestradas ou destruídas na microvasculatura durante esse processo. Os reticulócitos liberados prematuramente pela medula estimulada possuem ligandos adesivos que favorecem a interação do eritrócito com o endotélio. As células endoteliais, por sua vez, são responsáveis por muitos modificadores biológicos que são gerados durante os episódios vaso-oclusivos. Sua lesão e ativação podem ser provocadas pela aderência dos eritrócitos ao endotélio, com liberação de radicais oxidantes, aumento de endotelina (vasoconstritor) e distúrbios no balanço de NO (vasodilatador). A associação entre células endoteliais e células falciformes por uma variedade de moléculas de adesão lentifica o fluxo, favorecendo a polimerização da HbS, a falcização e a vaso-oclusão²⁵.

A anemia falciforme é extremamente heterogênea do ponto de vista clínico. Apesar de ser o protótipo da doença monogênica mendeliana, comporta-se clinicamente como multigênica, com grande variabilidade fenotípica. Têm sido encontrados polimorfismos em genes candidatos que afetam componentes inflamatórios e vasculares envolvidos no mecanismo da doença, e alguns podem ter utilidade prognóstica em um futuro próximo28. Além disso, outros fatores influenciam o comportamento clínico da doença. A deleção concomitante de genes da alfa-globina diminui a disponibilidade dessas cadeias para síntese da hemoglobina. Pacientes que possuem essas mutacões associadas têm menor taxa de hemólise e valores mais elevados de hemoglobina. Os níveis de hemoglobina fetal, como já citado, estão entre os principais moduladores da gravidade clínica dessas doenças23.

Aspectos clínicos gerais

O quadro clínico das DF é dominado por anemia hemolítica crônica de graus variados e por fenômenos vaso-oclusivos e suas consequências.

Os eventos agudos que requerem tratamento de urgência nesses pacientes são: crises dolorosas, síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral, episódios de anemia aguda (crise aplástica, sequestro esplênico) e priapismo. As principais complicações crônicas são úlceras de perna, colecistopatia crônica calculosa, acometimento renal de várias naturezas podendo culminar com insuficiência renal dialítica, hipertensão pulmonar e cor pulmonale, necrose isquêmica de cabeça de fêmur, retinopatia proliferativa, sobrecarga de ferro nos pacientes politransfundidos, insuficiência cardíaca congestiva e osteomielite.

Embora todas as formas de doença falciforme possam apresentar esses comemorativos, o quadro clínico varia com os diferentes genótipos e de paciente para paciente no mesmo genótipo. Os genótipos associados com maior gravidade clínica são os homozigóticos para HbS (anemia falciforme), seguidos de perto pelos Sbetaº-talassemia. O quadro clínico da Sbetaº-talassemia é muito semelhante ao da anemia falciforme, com a exceção do baço que pode estar aumentado. Os pacientes com hemoglobinopatia SC e Sbeta+-talassemia, apesar da significativa morbidade, apresentam manifestações clínicas mais brandas. Os casos de Sbeta+-talassemia são menos graves. Os pacientes apresentam menos sintomas vaso--oclusivos, menos sinais de anemia e o baço geralmente é palpável. Os pacientes com HbSC apresentam curso clínico menos sintomático, a anemia é menos acentuada ou ausente e a esplenomegalia é frequente29. Os pacientes apresentam, no entanto, maior frequência de retinopatia proliferativa e necrose isquêmica de cabeça de fêmur que as demais doenças falciformes.

Diagnóstico laboratorial

A maioria dos pacientes tem anemia moderada, normocítica ou microcítica, dependendo do genótipo, com níveis de hemoglobina entre 7 e 9 g/dL. A leucocitose é frequente, sendo mais comum entre os pacientes com HbSS e S-beta⁰-talassemia. As plaquetas estão em número normal ou elevado, e os reticulócitos estão aumentados em número relativo e absoluto. Alguns pacientes apresentam hemólise mais pronunciada com Hb < 6 g/dL, intensa reticulocitose e níveis muito elevados de DHL. Muitos pacientes com doença SC têm níveis normais de hemoglobina.

No esfregaço de sangue periférico, estão presentes eritrócitos falcizados sugerindo o diagnóstico de doença falciforme. Nos casos de hemoglobinopatia SC, existem numerosas hemácias em alvo; nos casos de S-beta⁰-talassemia, há hipocromia e microcitose (Figura 19). A hemólise pode ser evidenciada pelo aumento de bilirrubina indireta, redução da haptoglobina sérica e aumento de DHL.

O diagnóstico das diferentes doenças falciformes é feito pela identificação e quantificação das hemoglobinas,



■ Figura 19. Esfregaço de sangue periférico mostrando hipocromia e eritrócitos falcizados (seta) em um caso de Sbetaº-talassemia (coloração de Leishman).

geralmente por eletroforese de hemoglobina. Na anemia falciforme, não existe HbA, que é substituída pela HbS. Na S-beta-talassemia, o VCM está diminuído, em contraste com os valores normais encontrados na anemia falciforme, e os níveis de HbA₂ estão elevados (Tabela 1).

Aspectos gerais do tratamento

O único tratamento curativo para essas doenças é o transplante de medula óssea, que é um procedimento que envolve certa morbidade e mortalidade, além da necessidade, por enquanto, de haver um doador compatível³⁰. O tratamento geral é baseado em suporte clínico e cuidados específicos³¹. Nas crianças, além da vacinação contra pneumococo e hemophillus, está indicada a profilaxia com penicilina. Todos os pacientes com sorologia negativa para hepatite B devem ser vacinados contra a doença. Em razão da hemólise, existe necessidade aumentada de folatos, sendo recomendada a reposição com 1 mg/dia de ácido fólico.

Hidroxiureia

Nos últimos anos, a hidroxiureia vem sendo cada vez mais utilizada na prevenção de crises dolorosas³². Por se tratar de um agente citotóxico, ainda existe preocupação em relação a aspectos teratogênicos e à indução de neoplasias secundárias. Os dados recentes indicam que se trata de medicação segura, com benefício evidente no controle de dor e possível redução de mortalidade associada ao uso prolongado. O seu efeito benéfico deve-se à interferência em múltiplos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da doença, que incluem aumento da HbF, modificação das interações entre os eritrócitos e o endotélio vascular, com alterações da expressão de moléculas de adesão e do metabolismo do NO, e mielossupressão, com diminuição principalmente do número de neutrófilos. A contracepção deve ser praticada por homens e mulheres. A principal toxicidade é a mielossupressão, que é geralmente transitória.

Transfusão de sangue

As indicações de transfusões de concentrado de hemácias em pacientes com doenças falciformes têm dois

Genótipo	Hb (g/dL)	Ht (%)	VCM (fl)	Rt (%)	Hb (%)
SS	6 a 10	20 a 30	80 a 100	10 a 15	S = 80 a 95 A2 = 2 a 3 Fetal = 2 a 20
S-beta®tal	6 a 10	20 a 30	60 a 80	10 a 15	S = 75 a 95 A2 = 4 a 6 Fetal = 2 a 20
S-beta*tal	8 a 12	30 a 36	65 a 75	3 a 6	S = 50 a 85 A2 = 4 a 6 Fetal = 2 a 20
sc	10 a 12	30 a 36	70 a 90	5 a 10	S = ~50 C = ~50

propósitos principais: melhorar a anemia sintomática e reduzir ou prevenir complicações por meio da redução da proporção da HbS³¹.

A anemia por si não é indicação de transfusão, mas, à medida que os pacientes envelhecem, podem surgir complicações que agravam a anemia, como a insuficiência renal. Nesses casos, o tratamento com eritropoetina pode ser benéfico, desde que os níveis de hemoglobina não excedam os níveis prévios à insuficiência renal.

Todos os pacientes que precisem ser submetidos a programa transfusional devem ter suas hemácias fenotipadas para evitar aloimunização. Na presença de múltiplos aloanticorpos, torna-se dificil encontrar sangue compatível.

É importante ressaltar que os pacientes com níveis de Hb ≥ 10 g/dL, nos quais o procedimento visa à diluição da hemoglobina S, devem ser submetidos a exsanguineotransfusão parcial. Em pacientes com 8 a10 g/dL, é desejável adotar o mesmo procedimento³³.

As transfusões repetidas causam sobrecarga de ferro, devendo ser associado tratamento com quelantes de ferro nos pacientes que estão em programa transfusional.

Aspectos clínicos e tratamento das principais complicações Complicações agudas

Infecções

Na primeira infância, predominam os episódios infecciosos causados por germes encapsulados, favorecidos pela disfunção esplênica, e os episódios de sequestro esplênico. Ambas as condições são potencialmente letais, mesmo em sua primeira manifestação. A grande mortalidade observada nas crianças durante os primeiros 5 anos de vida diminui acentuadamente pela implementação de medidas simples, como vacinação e tratamento profilático com penicilina, associadas à educação dos pais e responsáveis para reconhecer rapidamente complicações agudas34. Tais estratégias baseiam-se no diagnóstico precoce da doença falciforme. Como ela é assintomática nos primeiros meses de vida, pelo predomínio da hemoglobina fetal, para se efetuar o diagnóstico precoce é necessária uma busca ativa dos casos por meio do diagnóstico neonatal.

Crises dolorosas

O episódio doloroso é a característica clínica mais marcante das DF; é a causa mais comum de admissão hospitalar e acomete pacientes de todas as idades. Uma das manifestações mais precoces da doença é a dactilite ou síndrome mão-pé, que consiste no edema doloroso das mãos e/ou pés que ocorre em crianças pequenas. As crises dolorosas têm etiologia complexa e pouco compreendida e são autolimitadas, durando de poucas horas a 1 a 2 semanas. O diagnóstico é subjetivo. A dor pode ser lancinante e costuma ser imprevisível. É importante afastar causas desencadeantes, principalmente infecções. As infecções mais frequentes são as do trato respiratório. A anamnese e o exame físico são importantes para orientar os exames complementares necessários e o tratamento de

eventuais fatores desencadeantes. Episódios dolorosos agudos podem preceder STA ou podem evoluir para insuficiência de múltiplos órgãos. Morte inexplicada pode ocorrer durante esses episódios. Atualmente não é possível prever a evolução de um episódio doloroso. A frequência de episódios dolorosos é inversamente relacionada aos níveis de hemoglobina fetal.

As crises de dor leve e moderada podem ter tratamento domiciliar. O tratamento em unidades de emergência baseia-se em hidratação com soluções hipotônicas e analgesia com opioides, utilizando doses e intervalos
apropriados, visando à eliminação da dor. A droga de escolha para dor grave é a morfina, associada ou não a antiinflamatórios não hormonais e medicações adjuvantes.
A preferência do paciente não deve ser ignorada nem taxada de dependência, porque a natureza recorrente da
dor frequentemente permite ao paciente experimentar
múltiplas opções de tratamento e aprender qual regime
fornece alívio. A utilização de antiinflamatórios não hormonais deve ser evitada em pacientes com diminuição da
função renal, úlcera péptica, gastrite e coagulopatias.

Na suspeita de envolvimento pulmonar, deve ser evitada a sedação excessiva, que pode levar à depressão respiratória, um dos mais temidos efeitos colaterais dos opioides, nesses pacientes. Nesses casos e naqueles com sintomas compatíveis com insuficiência cardíaca, deve ser evitada também a sobrecarga de volume decorrente de hiper-hidratação. Antibióticos, transfusões de sangue e O₂ não estão indicados de rotina.

Acidente vascular cerebral (AVC)

AVC é uma das grandes complicações das DF. É causado por estenose e oclusão de grandes vasos cerebrais. Os eritrócitos falciformes e a alta velocidade de fluxo decorrente da anemia levam à lesão vascular. AVC hemorrágico também pode ocorrer, sendo mais comum em adultos e, frequentemente, causado por ruptura de aneurismas. Moyamoya, uma proliferação de vasos pequenos e frágeis, secundária a lesões estenóticas, também pode ser causa de AVC. AVC hemorrágico é associado a uma taxa de mortalidade de 20%. Também podem ocorrer ataques isquêmicos transitórios e infartos cerebrais silenciosos. Estes últimos estão frequentemente associados a disfunções cognitivas. Embora possam ocorrer em qualquer genótipo, os AVC predominam amplamente em pacientes com HbSS. O risco para o primeiro AVC é de 11% até os 20 anos, 15% até os 30 anos e 24% ao redor dos 45 anos. São fatores de risco para AVC isquêmico: anemia grave, STA e hipertensão sistólica. A associação com alfa-talassemia pode ter efeito protetor, talvez relacionado ao hematócrito mais alto35.

Crianças com AVC isquêmico devem ser submetidas a exsanguineotransfusão parcial (automatizada de preferência) para reduzir rapidamente os níveis de HbS para inferiores a 30%, seguida por regime de transfusão crônica por tempo indeterminado, para prevenção de recidiva. Em pacientes com concentração de hemoglobina acima de 10 g/dL, esse procedimento é obrigatório, por-

que não é possível diluir a hemoglobina S com transfusão simples. Os efeitos das transfusões sobre o curso e a evolução dos eventos hemorrágicos não são conhecidos, entretanto a redução de HbS para menos que 30% tem sido recomendada. Se forem necessários procedimentos com utilização de contrastes iônicos, também é recomendada a diluição da HbS. Como medida para prevenir o primeiro AVC, atualmente recomenda-se medir o fluxo da artéria cerebral média em crianças entre 2 e 16 anos realizando Doppler transcraniano e, nas que apresentarem alta velocidade de fluxo confirmada, iniciar programa transfusional profilático³⁶.

Síndrome torácica aguda (STA)

As complicações pulmonares são a 2ª causa de admissão em hospital e a mais comum causa de morte. O pulmão é um dos principais órgãos-alvo para complicações agudas ou crônicas das DF.

A STA se caracteriza por febre, sintomas respiratórios, como tosse, dispneia e dor torácica, hipóxia e um novo infiltrado pulmonar na radiografia de tórax. Os sintomas de apresentação são variados. Entre os pacientes, 50% são admitidos por outro diagnóstico; em adultos, geralmente por crise dolorosa, e em crianças, geralmente por doença febril. A ausculta pulmonar inicial é normal em 35% dos pacientes, e o aparecimento de alterações radiológicas pode ser tardio, dificultando o reconhecimento imediato. Ela é mais frequente nos casos de anemia falciforme do que nos demais genótipos. As causas incluem infecção bacteriana ou viral, sendo mais comuns as infecções por Chlamydia pneumoniae e Mycoplasma pneumoniae, embolia gordurosa secundária a necrose de medula óssea, hipoventilação secundária a dor torácica ou à sedação excessiva e hiper-hidratação. É a principal complicação de cirurgia e anestesia. É mais frequente em crianças do que em adultos, com mortalidade maior entre os adultos. A recorrência é comum³⁷.

Como a STA pode ser uma complicação de crise dolorosa, particularmente em pacientes com dor torácica, o tratamento inicial desses casos deve evitar as condições já citadas que favoreçam tal evolução. O tratamento da STA instalada baseia-se em combater a hipóxia, administrar precocemente concentrado de hemácias (considerar os níveis de Hb, como já citado), cobrir os agentes infecciosos mais frequentes, realizar fisioterapia respiratória ativa, evitar a sedação excessiva e a hiper-hidratação.

Anemia aguda

Exacerbação aguda da anemia é causa significativa de morbidade e mortalidade em pacientes com DF. Pode ser causada por sequestro esplênico ou hepático, crise aplástica decorrente de infecção por parvovírus B19 e por eventos vaso-oclusivos muito graves com insuficiência de múltiplos órgãos. A causa mais comum em crianças é o sequestro esplênico, muitas vezes recorrente. Pode eventualmente ocorrer em adultos com hemoglobinopatia SC ou S-beta-talassemia, nos quais a esplenomegalia permanece até a idade adulta. As características da crise aplástica induzida pela in-

fecção por parvovírus B19 estão descritas no início deste capítulo. O tratamento da anemia aguda sintomática é feito por transfusões de sangue para aliviar os sintomas associado ao tratamento dos fatores desencadeantes.

Priapismo

Priapismo, definido como a ereção peniana dolorosa, sustentada e não desejada, é uma complicação frequente da anemia falciforme, ocorrendo em pelo menos 40% dos homens com a doença. É decorrente de vaso-oclusão com obstrução da drenagem venosa, afetando o corpo cavernoso. Mais comuns que os episódios agudos excruciantemente dolorosos e que podem levar à impotência são as crises intermitentes, caracterizadas por episódios recorrentes, autolimitados, que duram de minutos a várias horas, com desconforto tolerável. Nesses casos, a função erétil geralmente está preservada entre as crises³⁸.

O episódio prolongado, com duração maior do que 3 horas, é uma emergência que requer atendimento urológico especializado. Até o momento, não existe um tratamento-padrão definido para essa complicação. A indicação de exsanguineotransfusão parcial é discutível porque pode desencadear evento neurológico, e a administração de hidroxiureia para evitar novos episódios tem resultados controversos.

Complicações crônicas

Hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar (HP) na DF recebeu maior atenção a partir do início deste século, quando estudos usando a velocidade de fluxo retrógrado pela tricúspide > 2,5 m/s no ecodopplercardiograma indicaram uma prevalência em torno de 30 a 40% dos adultos. Trabalhos utilizando cateterismo cardíaco direito (gold standard para o diagnóstico de HP), mostraram contudo uma prevalência bem menor, ao redor de 10%, com padrões hemodinâmicos demonstrando tanto acometimento arterial primário como secundário à doença cardíaca (hipertensão passiva), com velocidade de fluxo retrógrado pela tricúspide > 3,0 m/s como valor preditivo para o diagnóstico de HP²². As causas possíveis de HP na doença falciforme incluem diminuição da disponibilidade do NO decorrente da hemólise intravascular, hipóxia crônica, episódios recorrentes de STA, trombose in situ, asplenia e doença cardíaca. O tratamento atualmente baseia-se nas diretrizes gerais de tratamento de hipertensão pulmonar.

Complicações cardiovasculares

O coração geralmente está aumentado, e a presença de sopros sistólicos é comum. Infarto do miocárdio é raro. Morte súbita, inesperada e inexplicada, pode ocorrer em adultos provavelmente por arritmias³9. O nível pressórico desses pacientes geralmente é normal, mas inapropriadamente alto para o grau de anemia. A sobrevida diminui, e o risco de AVC aumenta com a elevação da pressão sanguínea. O tratamento é feito de acordo com as diretrizes gerais de tratamento de hipertensão arterial e de insuficiência cardíaca.

Nefropatia

Hipostenúria está presente em quase todos os pacientes com anemia falciforme, inclusive em alguns portadores de traço falciforme. Isostenúria, acidose tubular distal e diminuição da excreção de potássio são sinais de disfunção medular. A glomerulopatia começa cedo na vida desses pacientes, mas a insuficiência renal ocorre na população mais velha. Sessenta por cento dos pacientes acima dos 40 anos de idade têm proteinúria e 30% têm insuficiência renal. A sobrevida média após o diagnóstico de insuficiência renal é de 4 anos, inclusive para aqueles em programa de diálise²⁵.

Osteonecrose

Necrose isquêmica da cabeça do fêmur ou do úmero pode afetar pacientes de todos os genótipos, mas é mais frequente naqueles com hemoglobinopatia SC. Pacientes com hematócrito mais alto têm maior prevalência de osteonecrose. Seu início é insidioso, mas progressivo, e também é uma causa de grande morbidade, pela dor constante e impotência funcional que acarreta.

Retinopatia

Retinopatia proliferativa acomete mais de 40% dos pacientes com hemoglobinopatia SC e um pouco menos de 20% dos pacientes com hemoglobinopatia SS ao redor da 3ª década de vida. Hemorragia vítrea e descolamento de retina podem levar à perda da visão. Exame oftalmológico periódico é recomendado para tratamento precoce das lesões, quando indicado⁴⁰.

Úlceras de perna e outras complicações relacionadas à anemia hemolítica crônica

As úlceras de perna predominam nos pacientes com HbSS, são recorrentes e de cicatrização extremamente lenta. Podem ser múltiplas e muito extensas, conferindo considerável morbidade à doença do adulto.

Colelitíase afeta mais da metade de todos os adultos, embora possa aparecer na primeira década de vida. A maioria dos casos é assintomática, e os cálculos são detectados durante realização de ultrassonografia abdominal. As deformidades esqueléticas decorrentes de hiperplasia da medula óssea não são comuns nesses pacientes.

Como a doença falciforme acomete praticamente todos os órgãos e sistemas, o sequestro esplênico das complicações crônicas necessita de equipe multidisciplinar. Devido aos mecanismos fisiopatológicos complexos envolvidos nas DF, provavelmente no futuro haverá condutas diferenciadas para as complicações crônicas dessas doenças. No presente, tais complicações são tratadas de acordo com os consensos ou recomendações das diferentes especialidades, com o suporte do hematologista. É necessário, portanto, que o acompanhamento global dos pacientes com doenças falciformes que apresentam complicações seja realizado em hospitais gerais, que contem com equipes multidisciplinares, unidades de tratamento intensivo e recursos diagnósticos de última geração.

Considerações finais

As anemias hereditárias mais encontradas na prática clínica são as hemolíticas. Elas são causadas por defeitos intrínsecos dos eritrócitos.

Elas se caracterizam por alterações laboratoriais decorrentes da hemólise, como reticulocitose, aumento de bilirrubina indireta, aumento de DHL e diminuição da haptoglobina. As hemólises intravasculares apresentam grandes elevações de DHL, redução ou ausência de haptoglobina, hemoglobinemia, hemoglobinúria e hemossiderinúria.

As anemias hemolíticas hereditárias mais comuns na prática clínica são a esferocitose hereditária, a deficiência de G6PD, a betatalassemia *minor* e as doenças falciformes.

A esferocitose hereditária é a doença de membrana mais frequente, e seu diagnóstico baseia-se na presença de esferócitos em graus variáveis no sangue periférico, no aumento da fragilidade osmótica (curva de fragilidade osmótica desviada para a direita) e teste de Coombs direto negativo. A história familiar é positiva em 2/3 dos casos. A esplenectomia corrige a anemia, embora o defeito na membrana do eritrócito permaneça.

A deficiência de G6PD é a eritroenzimopatia mais frequente; sua transmissão é ligada ao cromossomo X e geralmente é assintomática. Podem ocorrer crises hemolíticas após a ingestão de substâncias ou medicamentos oxidantes. O tratamento consiste em orientar o paciente a não ingerir substâncias oxidantes.

A deficiência de PK, embora pouco frequente, é a eritroenzimopatia que mais causa sintomas. É importante considerar o seu diagnóstico após excluir as demais causas de hemólise.

As talassemias são causadas por defeito de síntese de uma ou mais cadeias globínicas. A mais frequente na prática clínica é a beta-talassemia minor, que não requer tratamento, mas é comumente confundida com anemia ferropriva por apresentar características morfológicas semelhantes. Ambas são hipocrômicas e microcíticas. O diagnóstico é feito pelo achado de anemia hipocrômica e microcítica e aumento de HbA₂ na eletroforese de Hb, na ausência de deficiência de ferro.

As doenças falciformes são muito importantes na prática clínica por sua frequência e gravidade. Caracterizamse por anemia hemolítica e fenômenos vaso-oclusivos. A mais frequente é a anemia falciforme, que é também a que apresenta maior prevalência de complicações. O diagnóstico é feito pela eletroforese de hemoglobina. O traço falciforme (AS) não faz parte das doenças falciformes.

Os eventos agudos que requerem tratamento de urgência nos pacientes com DF são: crises dolorosas, síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral, episódios de anemia aguda (crise aplástica, sequestro esplênico) e priapismo.

As principais complicações crônicas dos pacientes com DF são: úlceras de perna, colecistopatia crônica calculosa, acometimento renal de várias naturezas podendo culminar com insuficiência renal dialítica, hipertensão pulmonar, necrose isquêmica de cabeça de fêmur, retinopatia proliferativa, sobrecarga de ferro nos pacientes politransfundidos, insuficiência cardíaca congestiva e osteomielite.

O quadro clínico da Sbeta^o-talassemia é muito semelhante ao da anemia falciforme, com a exceção do baço que pode estar aumentado. Os pacientes com HbSC apresentam retinopatia proliferativa e necrose isquêmica de cabeça de fêmur com mais frequência do que as demais doenças falciformes.

O tratamento desses pacientes baseia-se em cuidados globais oferecidos por equipe multidisciplinar, incluindo unidades de tratamento de urgência e unidades de tratamento intensivo.

Referências bibliográficas

- Glader B. Anemia: general considerations. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B. eds. Wintrobe's Clinical Hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.947-78.
- Mohandas N, Chasis JA. Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids. Semin Hematol. 1993;30:171-92.
- Brugnara C. Erythrocyte membrane transport physiology. Curr Opin Hematol. 1997;4:122-7.
- Tse WT, Lux SE. Red blood cell membrane. Br J Haematol. 1999;104:2-13.
- Gallagher PG. Disorders of the red blood cell membrane: hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and related disorders. In: Lichtman MA, Kipps TJ, Kaushansky K, Beutler E, Seligshon U, Prchal JT, eds. Williams Hematology. New York: McGraw-Hill; 2006. p.571-601.
- Eber S, Lux SE. Hereditary spherocytosis: defects in proteins that connect the membrane skeleton to the lipid bilayer. Semin Hematol. 2004;41:118-41.
- Tchernia G, Gauthier F, Mielot F, Dommergues JP, Yvart J, Chasis JA, et al. Initial assessment of the beneficial effects of partial splenectomy in hereditary spherocytosis. Blood. 1993;81:2014-20.
- An X, Mohandas N. Disorders of red cell membrane. Br J Haematol. 2008;141(3): 367-75.
- Glele-Kakai C, Garbarz M, Lecomte MC, Leborgne S, Galand C, Bournier O, et al. Epidemiological studies of spectrin mutations related to hereditary elliptocytosis and spectrin polymorphisms in Benin. Br J Haematol. 1996;95:57-66.
- Delaunay J, Dhermy D. Mutations envolving the spectrin heterodimer contact site: clinical expression and alterations in specific functions. Semin Hematol. 1993;30:21-33.
- Zarkowsky HS, Mohandas N, Speaker CB, Shohet SB. A congenital haemolytic anemia with thermal sensitivity of the erythrocyte membrane. Br J Haematol. 1975;29:537-43.
- Delaunay J. The hereditary stomatocytosis: genetic disorders of the red cell membrane permeability to monovalente cations. Semin Hematol. 2004;41:165-72.
- Silveira PAA. Deformabilidade eritrocitária. In: Lorenzi TF, editor. Manual de hematologia. Propedeutica e Clínica. Rio de Janeiro: Medsi; 2003. p.583-93.
- Stewart GW, Amess JA, Eber SW, Kingswood C, Lane PA, Smith BD, et al. Thromboembolic disease after splenectomy for hereditary stomatocytosis. Br J Haematol. 1996;93:303-10.
- Beutler E. Disorders of red cells resulting from enzymes abnormalities. In: Lichtman MA, Kipps TJ, Kaushansky K, Beutler E, Seligshon U, Prchal JT, eds. Williams Hematology. New York: McGraw-Hill; 2006. p.603-31.

- Beutler E. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. N Engl J Med. 1991;324:169-74.
- Borgna-Pignatti C, Galanello R. Thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F. Wintrobe's Clinical Hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.1319-65.
- Weatherall DJ. The thalassemias. In: Stamatoyannopoulos G, Majerus PW, Perlmutter RM, Varmus H, eds. The molecular basis of blood diseases. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p.183-226.
- Higgs DR, Thein SL, Wood WG. Human hemoglobin. In: Weatherall DJ, Clegg JB, eds. The thalassaemia syndromes. London: Blackwell Science; 2001. p.65-120.
- Rodgers G. Hemoglobinopathies: the thalassemias. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia: Elsevier; 2008. p.1212-6.
- Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. N Engl J Med. 2005;353:1135-46.
- Fonseca, GHHF, Souza R, Salemi VR, Jardim CV, Gualandro SFM. Pulmonary hypertension diagnosed by Right Heart Cathetherisation in Sickle cell disease. Eur Resp J. 2012;39(1):112-8.
- Bunn HF. Human hemoglobin; sickle hemoglobin and other mutants. In: Stamatoyannopoulos G, Majerus PW, Perlmutter RM, Varmus H, eds. The molecular basis of blood diseases. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p.227-73.
- 24. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle cell disease. Lancet 2004; 364:1343-60.
- Steinberg MH. Sickle cell disease and associated hemoglobinopathies. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia: Elsevier; 2008. p.1217-25.
- Kato GJ, McGowan V, Machado RF, Little JA, Taylor VI J, Morris CR, et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease. Blood 2006; 107:2279-85.
- Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. Blood Review. 2007;21:37-47.
- Steinberg MH, Adewoye AH. Modifier genes and sickle cell anemia. Curr Opin Hematol. 2006;13:131-6.
- Gualandro SFM, Fonseca GHH, Yokomizo iK, Gualandro DM, Suganuma LM. Cobort study of adult patients with Hemoglobin SC disease; clinical characteristics and predictors of mortality. Br J Haematol. 2015; epub ahead 10.1111/BJH 13625.
- Amrolia PJ, Almeida A, Halsey C, Roberts IAG, Davies SC. Therapeutic challenges in childhood sickle cell disease. Part 1: current and future treatment options. Br J Haematol. 2003;120:725-36.
- Lottenberg R, Hassel KL. An evidence-based approach to the treatment of adults with sickle cell disease. Hematology. 2005;58-65.
- Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. N Engl J Med. 2008;358:1362-9.
- Eckman JR. Techniques for blood transfusion in sickle cell patients. Semin Hematol. 2001;38(supl.1):23-9.
- Gaston MH, Neumayr L, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophilaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. New Engl J Med. 1986;314:1593-9.
- Switzer JA, Hess DA, Nichols FT, Adams RT. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. Lancet Neurol. 2006;5:501-12.
- Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of the first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. New Engl J Med. 1998;339:20/6-13.
- Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles NA, Haberkern CM, Williams R, Lennette ET, et al. Causes and outcomes of the chest syndrome in sickle cell disease. New Engl J Med. 2000;342:1855-65.
- Rogers ZR. Priapism in sickle cell disease. Hematol Oncol Clin N Am. 2005;19: 917-28.
- Covitz W, Espeland M, Gallagher D, Hellenbrand W, Leff S, Talner N. The heart in sickle cell anemia. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD). Chest. 1995;108:1214-9.
- Emerson GE, Lutty GA. Effects of sickle cell disease on the eye: clinical features and treatment. Hematol Oncol Clin N Am. 2005;19:957-73.

Elvira Deolinda Rodrigues Pereira Velloso Hélio Alvimar Lotério Walter de Macedo Lima

SUMÁRIO

Introdução, 89

Dados epidemiológicos, 89

Etiologia e fisiopatologia, 89

Aspectos clínicos, 92

Aspectos diagnósticos, 92

Tratamento, 95

Terapêutica de suporte, 95

Terapêutica substitutiva — transplante de medula óssea, 96

Terapéutica imunossupressora, 97

Considerações finais, 98

Referências bibliográficas, 98

Introdução

A anemia aplástica (AA), ou aplasia medular, doença descrita pela primeira vez em 1888, por Paul Ehrlich, caracteriza-se por pancitopenia e hipocelularidade da medula óssea, com falência na produção de glóbulos vermelhos, neutrófilos e plaquetas. O tecido hematopoético normal é substituído por gordura, sem evidências de fibrose ou infiltração por neoplasia. Segundo alguns autores, há necessidade da inclusão de dois dos seguintes parâmetros, em associação com a medula óssea hipocelular: hemoglobina < 10 g/dL, contagem plaquetária < 100.000/ mm³ e contagem de neutrófilos < 1.500/mm³.

Dados epidemiológicos

A aplasia medular adquirida tem incidência variável no mundo, com estimativa de dois casos novos por milhão de habitantes ao ano na Europa e Israel e duas vezes mais na Ásia (Tailândia e China) e no México. Ocorre igualmente nos dois sexos, com mediana de idade de 20 a 25 anos, com dois picos de incidência, sendo o primeiro em adolescentes e adultos jovens e o outro em população com idade superior a 60 anos 1,2. No Brasil, dois estudos mostram incidência próxima a dois casos por milhão, sendo de 2,4/milhão no estado do Paraná e de 1,6/milhão em cinco regiões brasileiras^{3,4}.

As anemias aplásticas congênitas são igualmente raras, destacando-se como as mais observadas na clínica a anemia de Fanconi e a disqueratose congênita. A síndrome de Diamond-Blackfan, que cursa com aplasia pura da série vermelha, também pode ser encontrada e será abordada rapidamente neste capítulo. Essas doenças têm um papel importante no entendimento de mecanismos que regulam a hematopoese, o ciclo celular e a leucemogênese5.

Etiologia e fisiopatologia

As AA podem ser classificadas como congênitas ou adquiridas (Quadro 1).

Cerca de 15% das AA são congênitas, sendo a anemia de Fanconi a mais frequente. A anemia de Fanconi (MIM #227650) é uma doença de instabilidade cromossômica caracterizada por anormalidade da cinética do ciclo celular (fase G2 aumentada), hipersensibilidade a radicais de oxigênio, aumento da apoptose e encurtamento telomérico acelerado. Há heterogeneidade genética, com herança geralmente autossômica recessiva (ligada ao X apenas no FANCB) com 15 grupos de complementação identificados. As proteínas codificadas por esses genes formam um complexo nuclear com papel no reparo do DNA6.

A disqueratose congênita (DC, MIM #305000, #127550, #224230) é uma rara síndrome de falência medular, cuja fisiopatologia está diretamente ligada à incapacidade de manutenção da integridade do telômero. Foram descritas mutações em sete diferentes genes, seis deles codificando proteínas que fazem parte do complexo da telomerase (disquerina, TERT, TERC, NPH2, NOP10, WDR79/TCAB1) e outro gene TINF2, que codifica a proteína TIN2, a qual faz parte do complexo shelterina (complexo proteína e repetições de hexanucleotídeos do telômero). A DC apresenta três padrões de herança: ligada ao X, autossômica dominante e autossômica recessiva6.

A síndrome de Shwachman-Diamond é uma doença bastante rara, autossômica recessiva, associada a mutação do gene SDS localizado no cromossomo 7q11. A função precisa do gene é incerta, porém parece exercer papel importante no metabolismo do RNA e/ou na biogênese ribossômica. Nos pacientes com falência medular

dquirida: Idiopática (70%)	
ecundária (15%)	
Infecção - pós-hepatite	
Parvovinus B19	
HIV	
Infecção por micobactérias	
EBV	
Tóxico - radiação	
Drogas citostáticas	
Medicamentos	
Imune: fasciite eosinofilica	
GVHD	
Gravidez	
LES	
Timona	
HPN	
ongēnitas (15%)	
Anemia de Fanconi	
Disqueratose congênita	
Sindrome de Shwachman-Diamond	
Trombocitopenia amegacariocítica	
Anemia de Diamond-Blackfan	

portadores dessa síndrome, são observados defeitos no estroma e na célula-tronco hemopoética, aumento da apoptose e encurtamento dos telômeros^{6,7}.

As anemias aplásticas adquiridas podem ser idiopáticas ou secundárias. Nos casos secundários, muitos medicamentos e produtos químicos têm sido imputados, por causarem reação idiossincrásica (Quadro 2). Entre os produtos químicos, o benzeno e seus metabólitos têm uma clássica relação com aplasia de medula. O medicamento mais envolvido é o cloranfenicol, porém outros de amplo uso, como furosemida e alopurinol, também têm sido associados. Essa reação idiossincrásica pode ser explicada por redução da atividade da glicoproteína-P nas células-tronco de pacientes com aplasia induzida por medicamento, quando comparada a pacientes aplásicos de outra causa. A glicoproteína-P está associada ao efluxo de substâncias, e sua redução leva a acúmulo do medicamento na célula-tronco, aumentando sua citotoxicidade. Essa baixa atividade da glicoproteína-P pode estar ligada à deleção no gene do glutation-S-transferase (GST), envolvido no metabolismo das drogas.

Cerca de 5 a 10% das AA ocorrem após um episódio de hepatite, embora nenhuma associação direta com o vírus ou o tratamento possa ser apontada. Aproximadamente 25% dos pacientes submetidos a transplante hepático por hepatite fulminante soronegativa estão em grande risco de desenvolverem anemia aplástica. O parvovírus B19 também está associado à aplasia medular.

A gestação parece apresentar uma real associação com anemia aplástica, observada mais por melhora do número de células sanguíneas após o termo que por estudos epidemiológicos formais, muito embora haja um possí-

Anticonvulsivantes	Antimicrobianos	Anti-histamínico	Analgésicos/anti- -inflamatórios	Cardiovascular
Carbamazepina	Cloranfenicol	Clorfeniramina	Penicilamina	Captopril
Hidantoína	Dapsona	Pirilamina	Fenilbutazona	Metildopa
Felbamato	Meticilina	Tripelenamina	Oxifenbutazona	Procainamida
Etossuximida	Mebendazol	Ranitidina	Diclofenaco	Nifedipina
Fenacemida	Cefalosporina	Cimetidina	Ibuprofeno	Propranolol
Primidona	Penicilina	Antiartrite	Indometacina	Quinidina
Fenitoína	Estreptomicina	Sais de ouro	Naproxeno	Sedativos/tranquilizantes
Trimetadiona	Betalactâmicos	Colchicina	Sulindaco	Clordiazepóxidos
Antitireoideanos	Anfotericina	Antiplaquetários	Fenacetina	Clorpromazina
Carbimazol	Flucitosina	Ticlopidina	Salicilamidas	Lítio
Metimazol	Quinacrina	Hipoglicemiantes	Diuréticos	Meprobamato
Metiltiouracil	Cloroquina	Clorpropamida	Acetazolamida	Outros
Perclorato	Mepacrina	Tolbutamida	Clorotiazida	Alopurinol
Propiltiouracila	Pirimetamina		Furosemida	Interferona
Tiocianeto	Fluconazol			Pentoxifilina
	Zidovudina			Omeprazol

vel mecanismo imune envolvido, somado a uma condição idiossincrásica⁸.

A fisiopatologia da anemia aplástica adquirida é complexa, por conta da grande diversidade de fatores associados (medicamentos, substâncias químicas, radiação ionizante, agentes infecciosos e gravidez), e tem por base processo imunológico aliado a componente genético. O entendimento do mecanismo fisiopatológico da anemia aplástica tem sido possível com o avanço da toxicologia, virologia, farmacologia, imunologia, citometria de fluxo e biologia molecular.

Tradicionalmente, tem sido atribuído um mecanismo imune para explicar de que forma o ambiente medular se torna "vazio", pela substituição do tecido hematopoético por gordura em graus variados. O fato de muitos pacientes responderem à terapia imunossupressora e estudos em transplante de medula óssea em gêmeos idênticos corroboraram com essa ideia.

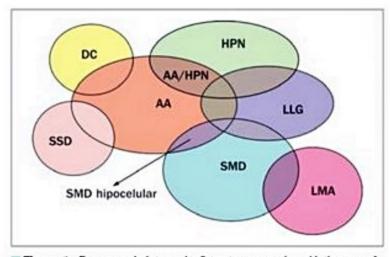
Estudos clínicos e experimentais sugerem que a supressão da medula óssea mediada por linfócitos T seja um dos mais importantes mecanismos fisiopatológicos na anemia aplástica. A hipótese de fenômeno imune baseou-se inicialmente em estudos laboratoriais, quando células mononucleares de sangue periférico ou medula óssea de pacientes com anemia aplástica inibiam a hematopoese em cultura in vitro. A remoção dos linfócitos da cultura restabelecia a hematopoese.

Os linfócitos T citotóxicos ativados liberam citoquinas Th1, especialmente interferona gama (IFN-γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), que são potentes inibidores da hematopoese. Essa supressão das células-tronco (CD34+) ocorre por meio da indução da apoptose. A apoptose induzida por citoquinas pode acontecer de forma direta, quando o IFN-γage diretamente na célula-tronco, ou indiretamente pelo sistema Fas-Fas-Ligand. Permanece ainda incerto de que maneira os linfócitos T agridem as células da medula óssea. Entretanto, altos níveis de antígenos Fas são encontrados nas células CD34+, em pacientes com anemia aplástica, indicando uma "morte" das células-tronco Fas-mediada. O Fas Ligand (FasL), uma proteína transmembrânica pertencente à família do fator de necrose tumoral (TNF), está intensamente expresso pelos linfócitos T ativados. Nos pacientes com anemia aplástica, têm sido demonstrados altos níveis de IFN-γ e TNF-α. Tanto o IFN-γ quanto o TNF-α são capazes de aumentar a expressão de receptor Fas ("antígeno") nas células-tronco, promovendo maior exposição ao FasL ("anticorpo"). Dessa forma, o FasL se liga ao Fas nas células--tronco, desencadeando todo o processo de apoptose das células CD34+. Em contrapartida, a proliferação induzida por interleucina 2 (IL-2), de linfócitos CD8 e CD4, bem como sua ativação, resulta invariavelmente na secreção de IFN- γ , TNF- α e FasL⁹. Associado a todo esse complexo processo imunológico, há especulações acerca de polimorfismo envolvendo os genes relacionados às citoquinas.

Os mecanismos pelos quais os linfócitos T são ativados na anemia aplástica permanecem em estudo. Entretanto, recentemente foi descrita uma deficiência de linfócitos T reguladores (Treg) CD4+CD25+FOXP3+ na anemia aplástica, semelhante ao que ocorre em doenças autoimunes. Os Tregs possuem a capacidade de controlar a progressão de processos autoimunes por meio da supressão dos linfócitos T autorreativos. A deficiência de Tregs em praticamente todos os pacientes com anemia aplástica corrobora com a hipótese de ser a falência medular um mecanismo imunomediado¹⁰.

Cerca de 30% dos pacientes com anemia aplástica não apresentam evidências de mecanismo imunológico desencadeador do processo de "destruição" da hematopoese e não se beneficiam com tratamento imunossupressor, sugerindo a existência de outra via fisiopatológica alternativa ou adicional. Recentemente, a aplasia medular adquirida tem sido associada a mutações genéticas, semelhantes às observadas nas AA congênitas, com anormalidades nos mecanismos de manutenção telomérica e relacionadas à integridade ribossomal11,12. Cerca de um terço dos pacientes com aplasia adquirida, especialmente aqueles que não respondem à terapia imunossupressora, apresenta leucócitos com telômero curto¹³ secundário a mutação do gene TERT, sendo infrequente a mutação no gene TERC, mais presente na DC11. A mutação do gene SDS foi observada em cerca de 5% dos pacientes com AA adquirida. A relevância biológica dessas mutações na AA adquirida é motivo de investigação, porém mostra o amplo espectro da doença. Esses novos achados podem auxiliar no desenvolvimento de terapias mais individualizadas e em fase precoce da doença.

Existe ainda uma sobreposição de características clínicas e fisiopatológicas da anemia aplástica com outras doenças medulares, como a síndrome mielodisplásica (SMD), sobretudo a hipocelular, a hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) e a leucemia de linfócitos large granular (LGL). Em alguns casos, especialmente após terapêutica imunossupressora, ocorre evolução da anemia aplástica para a SMD e/ou leucemia mieloide aguda e/ou aparecimento de clones HPN, mostrando uma íntima relação entre essas doenças (Figura 1).



■ Figura 1. Esquema de inter-relação entre a anemia aplástica congênita e adquirida e outras doenças clonais da medula óssea.
AA: anemia aplástica; DC: disqueratose congênita; HPN: hemoglobinúria paroxística noturna; LLG: leucemia large granular; LMA: leucemia mieloide aguda; SMD: síndrome mielodisplásica; SSD: síndrome de Shwachman-Diamond.

Aspectos clínicos

As manifestações clínicas da doença são dependentes da gravidade da insuficiência medular. Ao exame físico, observa-se palidez cutâneo-mucosa, podem aparecer petéquias e/ou equimoses e sangramento mucoso. Aumento de linfonodos, fígado e baço não é observado. Infecção é um achado infrequente, podendo estar presente em pacientes com neutropenia grave. É indispensável anamnese dirigida para uso de fármacos e drogas de abuso ou agentes ocupacionais.

Em crianças e adultos jovens, sinais sugestivos de anemia aplástica constitucional devem ser pesquisados. Apesar de portadores dessas síndromes serem geralmente diagnosticados na infância, uma parcela não apresenta alterações fenotípicas evidentes e só é diagnosticada na vida adulta, com o desenvolvimento de tumores ou aplasia medular. Esses pacientes apresentam como característica marcante melhora significativa das citopenias com uso de baixas doses de andrógenos^{5,14}.

Anemia de Fanconi: entre as alterações fenotípicas associadas a ela, estão: baixa estatura, microcefalia, micrognatia, hipertelorismo, alterações ósseas (particularmente do rádio e polegar), renais e urinárias e de pigmentação cutânea (manchas café com leite), mas até 30% dos pacientes podem se apresentar sem alterações somáticas ou com anormalidades muito discretas (Figura 2). A falência medular muitas vezes se inicia por plaquetopenia, há grande aumento na suscetibilidade a carcinomas epiteliais em cabeça e pescoço ou no trato genital feminino, além de evolução para leucemias e mielodisplasias. O teste padrão para diagnóstico dessa síndrome de instabilidade cromossômica é a presença de quebra e

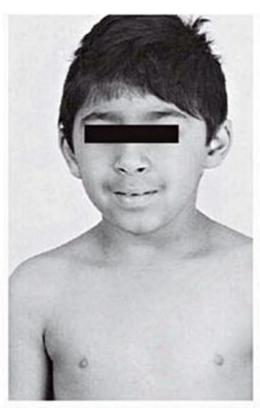


Figura 2. Paciente portador de anemia de Fanconi, com fácies característica.

rearranjos cromossômicos induzidos por agentes clastogênicos (diepoxibutano ou mitomicina C) (Figura 2).

- Disqueratose congênita: a tríade de anormalidades cutâneo-mucosas caracteriza a síndrome, com distrofia das unhas, hiperpigmentação reticular da pele e leucoplasia, achados que vão se tornando mais evidentes com o passar do tempo. Outras anormalidades incluem desaparecimento das impressões digitais, hipertensão e fibrose pulmonar, cirrose hepática, anormalidades em dentes, constrições esofágicas, hiper-hidrose. Uma forma grave da disqueratose é a síndrome de Hoyeraal Hreidarsson, que se caracteriza por retardo intrauterino, microcefalia, hipoplasia cerebelar e imunodeficiência (Figura 3). Existe grande aumento na incidência de leucemia e carcinomas epiteliais¹5.
- Síndrome de Shwachman-Diamond: caracteriza-se por insuficiência pancreática exócrina que se manifesta em fase precoce da vida com esteatorreia; essa insuficiência pode melhorar com o crescimento. Outras anormalidades são baixa estatura e falência medular que geralmente se inicia com neutropenia. Existe aumento na incidência de leucemia mieloide aguda. A doença tem herança autossômica recessiva, com presença de mutações no gene SBDS.
- Anemia de Diamond-Blackfan (DBA, MIM #105650): caracteriza-se por anemia geralmente macrocítica, com reticulocitopenia, aplasia dos precursores eritroides na medula óssea, com início na infância. Outras anormalidades são: malformações dos dedos, cardíacas e renais (Figura 4). A herança é autossômica dominante ou recessiva. Pode ser observado aumento na taxa de hemoglobina fetal e na adenosina deaminase intraeritrocitária. A doença é decorrente da haploinsuficiência de proteínas ribossomais, decorrente de mutações em genes envolvidos na biogênese dos ribossomas (RPS19, RPL5, RPL11, RPL35a, RPS24, RPS26, RPS17, RPS7, RPS10)⁶.

Aspectos diagnósticos

Os exames laboratoriais visam confirmar o diagnóstico, estabelecer prognóstico, auxiliar na pesquisa da etiologia da aplasia medular, pesquisar a presença de clones associados e orientar a terapêutica.

Os exames para diagnóstico são hemograma com reticulócitos, análise morfológica do aspirado e biópsia medular; esses mesmos exames são necessários para definir a gravidade da anemia aplástica. O hemograma mostra pancitopenia, com anemia normo ou macrocítica e reticulocitopenia, neutropenia e linfocitose relativa. Intensa poiquilocitose, hemácias em lágrima, eritroblastos circulantes, neutrófilos hipossegmentados, proliferação de células linfoides large granular e células blásticas afastam o diagnóstico de aplasia. O mielograma mostra hipocelularidade medular (Figura 5), com aumento relativo de linfócitos, plasmócitos e células reticulares e presença de mastócitos (Figura 6). Focos quentes podem apresentar grande quantidade de eritroblastos displásicos, entretanto a presença de disgranulopoese e dismegacariopoese orientam o diagnóstico para síndrome mielodisplásica.

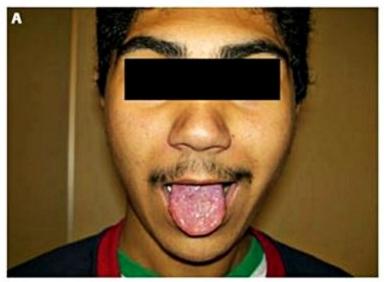




Figura 3. (A) Paciente de 15 anos, com retardo do desenvolvimento neurológico, leucoplasia e aplasia medular (provável disqueratose congênita). (B) Disqueratose congênita: aspecto característico da pele.



■ Figura 4. Portadora de síndrome de Diamond-Blackfan: à direita paciente de 25 anos portadora da anemia, hipodesenvolvimento pondoroestatural e luxação congênita de quadril (comparada a controle normal da mesma idade, à esquerda).

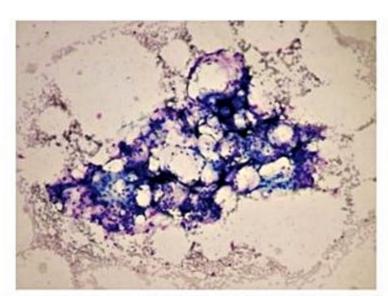
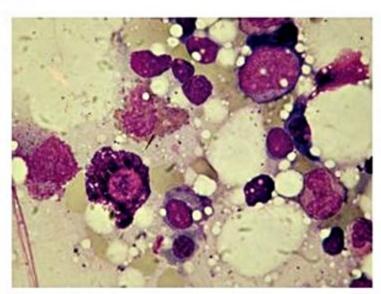


Figura 5. Aspirado medular (Leishman × 400): o grumo medular mostra-se hipocelular.

A biópsia medular confirma a substituição do tecido hematopoético por gordura, sem achado de fibrose ou proliferação de células anormais (Figura 7).

Com base na celularidade medular e nas citopenias periféricas, a anemia aplástica é classificada em anemia aplástica grave (AAG), muito grave (AAmG) e não grave (Quadro 3)^{16,17}.

- Anemia aplástica grave (AAG): celularidade de medula óssea menor que 25% associada a dois dos seguintes critérios: contagem de neutrófilos menor que 500/mm³, contagem de plaquetas menor que 20.000/mm³, porcentagem de reticulócitos corrigida menor que 1% (ou reticulócitos em número absoluto menor que 20.000/mm³).
- Anemia aplástica muito grave (AAmG): preenche critérios de AAG e apresenta contagem de neutrófilos menor que 200/mm³.
- Anemia aplástica não grave: não preenche critérios para anemia aplástica grave e nem muito grave.



■ Figura 6. Aspirado medular (Leishman × 1.000): presença de células reticulares, mastócitos, plasmócitos, linfócitos e poucos elementos da série granulocítica.

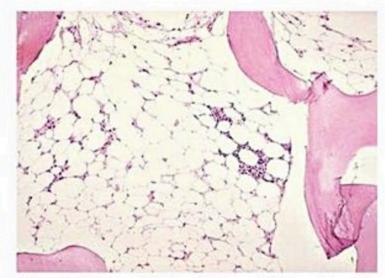


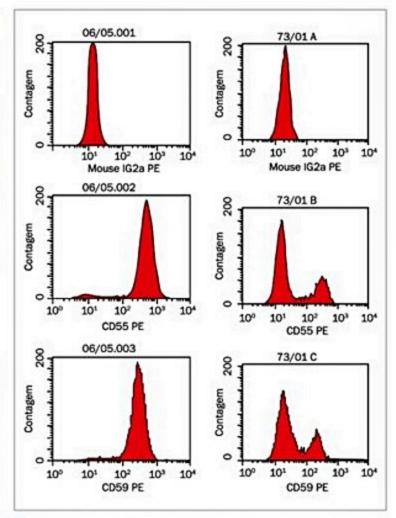
Figura 7. Biópsia medular (hematoxilina eosina): intensa hipocelularidade, com substituição do tecido hemopoético por células gordurosas.

Anomia enlication annua	Celularidade medular < 25%		
Anemia aplástica grave			
	Dois de três dos parâmetros de sangue:		
	1. neutrófilos < 500/mm³		
	2. plaquetas < 20.000/mm ³		
	3. reticulócitos < 20.000/mm³		
Anemia aplástica muito	Semelhante aos critérios para a aplasia		
grave	grave e neutrófilos < 200/mm³		
Anemia aplástica não	Não preenche critérios para a anemia		
grave	aplástica grave e muito grave		

O estudo citogenético da medula é normal, raramente se detecta a presença de clones transitórios. Existem controvérsias sobre se a presença de clones orienta o diagnóstico para síndrome mielodisplásica hipocelular. Em estudo de Gupta et al.¹⁸, foi detectada ao diagnóstico a presença de pequenos clones com trissomias isoladas dos cromossomos 6, 8 ou 15, sem configurar pior prognóstico ou falta de resposta a agentes imunossupressores. Entretanto, a presença de monossomia do 7 parece ser marcador de evolução mielodisplásica tanto nas aplasias adquiridas, como nas constitucionais.

A pesquisa de clone de hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) deve ser realizada ao diagnóstico. O teste de Ham tem sido substituído pela pesquisa por citometria de fluxo de moléculas ancoradas pela GPI (CD55, CD59, CD14) em eritrócitos, granulócitos e monócitos (Figura 8). Esse teste tem a vantagem de quantificar o clone, podendo ser realizado em pacientes submetidos à transfusão de glóbulos vermelhos. Pequenos clones têm sido detectados ao diagnóstico, e sua presença parece estar associada à melhor resposta à imunossupressão¹⁹. O aumento da desidrogenase láctica (DHL) sérica pode sugerir hemólise, sendo um marcador de coexistência do clone HPN.

Para a pesquisa de anemias aplásticas constitucionais, dispõe-se do teste citogenético para pesquisa de quebras cromossômicas por DEB (diepoxibutano) ou por mito-



■ Figura 8. Estudo por citometria de fluxo para pesquisa de clone de HPN (CD55 e CD59) em portadores de anemia aplástica. Acima, controle isotípico; ao meio, expressão de CD55 em granulócitos; abaixo, expressão de CD59 em granulócitos; à direita, um estudo realizado em paciente portador de anemia aplástica ao diagnóstico mostra um pequeno clone de células com deficiência de CD55/CD59; à esquerda, um estudo realizado durante a evolução de outro paciente com aplasia medular mostra a presença de um clone maior de células com deficiência em CD55/CD59.

Fonte: Imagem cedida por Gualandro SFM.

micina C (MMC), que quando positivo faz o diagnóstico de anemia de Fanconi (Figura 9). Auerbach et al.20 padronizaram esse teste e descreveram correlação entre a positividade do teste e achados hematológicos e fenotípicos. O escore simplificado de Auerbach associa um ponto a variáveis como retardo no crescimento, manchas de pele, alteração de rim/vias urinárias, microftalmia, plaquetopenia, anormalidades de rádio e polegar e retira um ponto para outras anormalidades esqueléticas e déficit de aprendizado. Quanto maior a pontuação, maior a correlação com a positividade do teste20. Em nosso meio, esse escore também apresentou correlação com a positividade do teste²¹. Não há até o momento testes de rotina (estudo do comprimento telomérico, estudo de mutações de genes específicos) para diagnóstico da disqueratose congênita, síndrome de Schwachman-Diamond e anemia de Diamond-Blackfan.

Os testes que visam determinar a etiologia da aplasia são: testes de função hepática, avaliação sorológica para hepatites A, B, C, G, HIV, CMV e Epstein-Barr, provas de

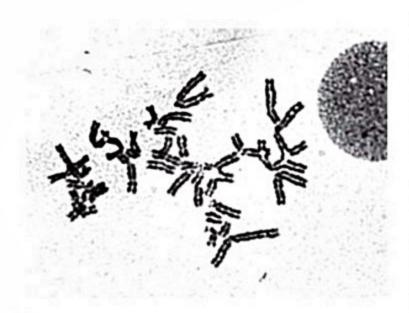


Figura 9. Teste de diepoxibutano: presença de figuras radiais, rearranjos cromossômicos, observados na anemia de Fanconi.

atividade inflamatória, pesquisa de fator antinúcleo, radiografia ou tomografia computadorizada de tórax (pesquisa de timoma), B-HCG (pesquisa de gravidez), além da pesquisa de HPN. Não existem testes disponíveis que provem associação de drogas ou fatores ocupacionais à etiologia da aplasia.

Os testes de histocompatibilidade devem ser realizados no paciente e em seus irmãos para pesquisa de provável doador de medula óssea, além disso a presença de HLA-DR15 no paciente é um preditor de resposta à imunossupressão²².

O diagnóstico diferencial deve ser feito com outras entidades que cursam com pancitopenias e medula óssea hipocelular: tricoleucemia, linfomas, leucemia de células T large granular, mielofibrose, micobacterioses atípicas, anorexia nervosa e, particularmente, a síndrome mielodisplásica hipocelular e alguns casos de leucemia linfoide aguda da criança.

Tratamento

Embora haja relatos de remissão espontânea em 5 a 13% dos casos, pacientes com AAG submetidos apenas a terapia de suporte (transfusão de hemocomponentes e uso de antibióticos) têm índices de mortalidade próximos a 80% em 1 ano. Duas modalidades terapêuticas modificaram a história natural da AAG: a terapêutica imunossupressora (IS) e o transplante de células tronco hemopoéticas (TCTH). A escolha entre essas duas modalidades terapêuticas vai depender, inicialmente, da idade do paciente e da gravidade da aplasia.

Terapêutica de suporte

- Hemocomponentes: o suporte hemoterápico dos pacientes com anemia aplástica é feito basicamente com transfusão de concentrado de hemácias e de plaquetas. O nível de hemoglobina adequado vai depender de fatores específicos a cada paciente, principalmente a sintomatologia. Em geral, a transfusão de concentrado de plaquetas profilática está indicada em pacientes com contagem plaquetária abaixo de 10.000/mm³. Esse "gatilho" pode variar dependendo da presença de infecção e/ou manifestações hemorrágicas.
- Quelantes de ferro (Quadro 4 e Figura 10): a sobrecarga de ferro é uma consequência das frequentes transfusões de hemácias. Cada concentrado de hemácias tem aproximadamente 250 mg de ferro, e, se o paciente receber em média 2 concentrados por mês, isso corresponderá a 6 g/ano. As principais complicações pela sobrecarga de ferro são cardíacas, hepáticas e endócrinas. A quelação de ferro deve ser iniciada quando o nível de ferritina estiver > 1.000 ng/mL.

Três são os quelantes disponíveis para uso clínico: deferoxamina, deferiprona e deferasirox. Nos últimos 40 anos, a mais utilizada para tratamento da sobrecarga de ferro foi a deferoxamina (Desferal®). Quando administrada regularmente por via subcutânea ou endovenosa, e em dose apropriada, é segura e eficaz. Contudo, ocorre baixa aderência ao tratamento por conta da pouca praticidade da aplicação. A eliminação do ferro quelado ocorre pela urina e pelas fezes. A deferiprona (Ferriprox*) foi o primeiro quelante oral disponível. Promove a mesma quantidade de eliminação renal de ferro que a deferoxamina, porém a eliminação total de ferro é menor com deferiprona, pois esta não promove eliminação pelas fezes. Estudo retrospectivo mostrou vantagem da deferiprona

	Deferoxamina	Deferiprona	Deferasirox
Via de administração	EV/SC	VO	vo
Meia-vida	20 minutos	2-3 horas	8-16 horas
Excreção	Urina/fezes	Urina	Fezes
Dose	20-60 mg/kg/dia	50-100 mg/kg/dia	20-30 mg/kg/dia
Vantagens	Longa experiência Eficácia	Oral Seguro	Oral Dose única diária Eficácia
Desvantagens	Endovenoso Toxicidade auditiva e ocular Baixa aderência	Agranulocitose/neutropenia Hemograma semanal	Menor experiência Toxicidade renal



■ Figura 10. Aplicação de quelante por via parenteral para tratamento da sobrecarga de ferro. (A) Uso de bomba de infusão subcutánea; (B) por via intravenosa em cateter venoso central de longa permanência em portadora de aplasia medular e plaquetopenia grave.

sobre a deferoxamina, no que diz respeito à eliminação do ferro depositado no coração²³. Entretanto, o risco de agranulocitose, ou mais frequentemente de neutropenia, limita o seu uso, sobretudo em portadores de falência medular. Mais recentemente, o quelante mais utilizado tem sido o deferasirox (Exjade*), ativo por via oral. Esse apresenta poucos efeitos colaterais e boa tolerabilidade, porém o alto custo restringe seu uso. Tem meia-vida de 8 a 16 horas, o que favorece uma tomada diária. A excreção de ferro ocorre principalmente pelas fezes.

 Fatores de crescimento hemopoéticos e antibióticos: o uso de G-CSF tem sido descrito em conjunto com globulina e ciclosporina, com o objetivo de acelerar a recuperação de neutrófilos, diminuindo a suscetibilidade a infecções. O incremento no número de leucócitos após o uso de G-CSF tem sido utilizado como preditor de resposta ou falência à imunossupressão24, e seu uso associado a tratamento imunossupressor resultou de fato em redução na taxa de infecções e em dias de hospitalização²⁵. Contudo, estudos não mostraram impacto na sobrevida em 3 anos. Em contrapartida, estudo retrospectivo japonês26 mostrou risco bastante elevado de evolução para doença clonal na população que fez uso de G- -CSF, dado não confirmado em estudo randomizado do grupo europeu, apesar do curto período de seguimento clínico25. O uso de eritropoetina mostrou ser ineficaz na anemia aplástica. Recentemente, em um estudo de fase 2, foi descrita 44% de resposta hematológica (não restrita apenas à recuperação plaquetária) em 25 pacientes portadores de anemia aplástica refratária à imunossupressão com o uso do eltrombopag, um agente trombopoetino-mimético²⁷.

Antibióticos são drogas de suporte, devendo ser utilizados em vigência de infecção; a escolha dependerá do número de neutrófilos, dos critérios de gravidade da infecção e da identificação de agente infeccioso. Os antibióticos não devem ser usados profilaticamente, pois não reduzem a frequência de eventos infecciosos e interferem no perfil de sensibilidade, ocasionando maior resistência.

Andrógenos: historicamente, os andrógenos foram o primeiro tratamento específico para anemia aplástica. Apresentam um benefício temporário na anemia de Fanconi e parecem ser eficazes em alguns casos de anemia aplástica adquirida, quando associados à globulina antilinfocítica ou antitimocítica. Sua ação decorre do aumento da atividade da telomerase em células CD34+9. Seus efeitos virilizantes limitam seu uso em mulheres. A peliose esplênica e hepática, uma rara entidade caracterizada por múltiplas cavidades preenchidas por sangue em figado e/ou baço, é uma séria complicação dos andrógenos e requer monitorização por imagem²⁸.

Terapêutica substitutiva — transplante de medula óssea

Os primeiros transplantes de medula óssea (TMO) datam de 1969. Por ser curativo para aplasia de medula, é o tratamento de escolha para pacientes jovens, com mediana de sobrevida em 6 anos de 88%. No Serviço de Hematologia do HCFMUSP, a mediana de sobrevida dos 81 pacientes transplantados com essa patologia no período de 1993 a 2001 foi de 56% em 6 anos²⁹. Os resultados são influenciados por idade do paciente, tempo de diagnóstico, gravidade da aplasia, história transfusional e tipo de doador, que preferencialmente deve ser HLA compatível e aparentado. A principal causa de falha no TMO é a falha da enxertia, seguida pelas complicações infecciosas. O risco de rejeição se associa ao número prévio de transfusões de hemácias ou plaquetas.

A doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD) ainda permanece um sério problema, sobretudo em pacientes de idade mais avançada. A incidência de GVHD é de 15% abaixo dos 20 anos de idade e de 45% acima dessa idade, havendo uma marcante diferença de resultados em pacientes com mais de 40 anos. Novos regimes de profilaxia da doença do enxerto contra hospedeiro têm reduzido essa complicação. Os regimes de condicionamento têm papel fundamental na sobrevida dos pacientes. Condicionamento com ciclofosfamida não é mieloablativo, porém é suficientemente imunossupressor para prevenir e eliminar tecido medular residual do paciente. Atualmente, o regime de condicionamento com ciclofosfamida associado a globulina antitimocítica ou fludarabina ou alentuzumabe, sem irradiação, promove pega medular em torno de 96%, com baixas complicações.

Atualmente, a grande maioria dos centros utiliza como tratamento de primeira linha o TCTH alogênico para pacientes portadores de aplasia medular grave, com idade inferior a 40 anos e que tenham doador aparentado HLA compatível, dado que essa modalidade oferece melhores resultados a longo prazo quando comparada à terapêutica imunossupressora. Entretanto, apenas 20 a 30% dos portadores de AA têm doador aparentado HLA compatível. Os resultados do TCTH não relacionado antes de 1990 mostravam sobrevida de 30%, com altas taxas de rejeição, GVHD e infecções. A mudança dos esquemas de condicionamento mudou esse cenário, e hoje se estima sobrevida de 65 a 70%, podendo chegar a 90% em 5 anos para pacientes submetidos a transplante de medula óssea com doador compatível não relacionado^{30,31}.

Terapêutica imunossupressora

A terapêutica imunossupressora consiste basicamente em globulinas policlonais antilinfocíticas e antitimocíticas (GAL/AT), ciclosporina A (CyA) e a combinação das duas.

As GAL/AT são soros heterólogos produzidos em animais (cavalos e coelhos) imunizados com timócitos ou com linfócitos de ductos torácicos humanos. A infusão das globulinas, geralmente utilizando esquemas de 5 dias de infusão, pode causar reações alérgicas, plaquetopenia grave e doença do soro (Figura 11). A resposta a essa terapêutica é superior à do tratamento de suporte, variando entre 30 e 80% dos casos, e ocorre frequentemente nos primeiros 120 dias³¹. Os pacientes podem apresentar resposta completa ou parcial, e a probabilidade de se tornar independente de transfusão varia de 40 a 80% em vários estudos.

A ciclosporina A (CyA) é um agente imunossupressor com ação específica em função dos linfócitos T. Tem a vantagem de ser droga administrada ambulatorialmente, por via oral, utilizando-se a dose de 5 mg/kg/dia. A



■ Figura 11. Exantema máculo-papular que se iniciou no 14º dia do início da infusão de GAT, associada a febre e artralgia, fazendo parte da doença do soro (reação de hipersensibilidade mediada por imunocomplexos).

resposta em AA é variável, em alguns trabalhos se mostrando tão eficaz quanto as GAL/AT³². A resposta se inicia em semanas a meses, sendo recomendada a manutenção da droga por pelo menos 6 meses e sua retirada lenta e gradual após obtenção da resposta hematológica³⁰.

A associação da GAL/AT a CyA é o tratamento imunossupressor mais eficaz, elevando a taxa de resposta hematológica de 45 para 75% e elevando também o tempo da manutenção da resposta^{24,30}. Entretanto, tanto essa associação como a associação da GAL/AT com andrógenos não melhorou a sobrevida³⁴. Recentemente foi demonstrado, em estudo randomizado, que o soro de cavalo é superior ao de coelho para tratamento da anemia aplástica, com taxa de resposta em 6 meses de 68 e 37%, respectivamente³⁵. Esse dado é preocupante, considerando que, em 2007, o soro de cavalo foi descontinuado pela indústria, não estando disponível na América do Sul e Europa³⁶.

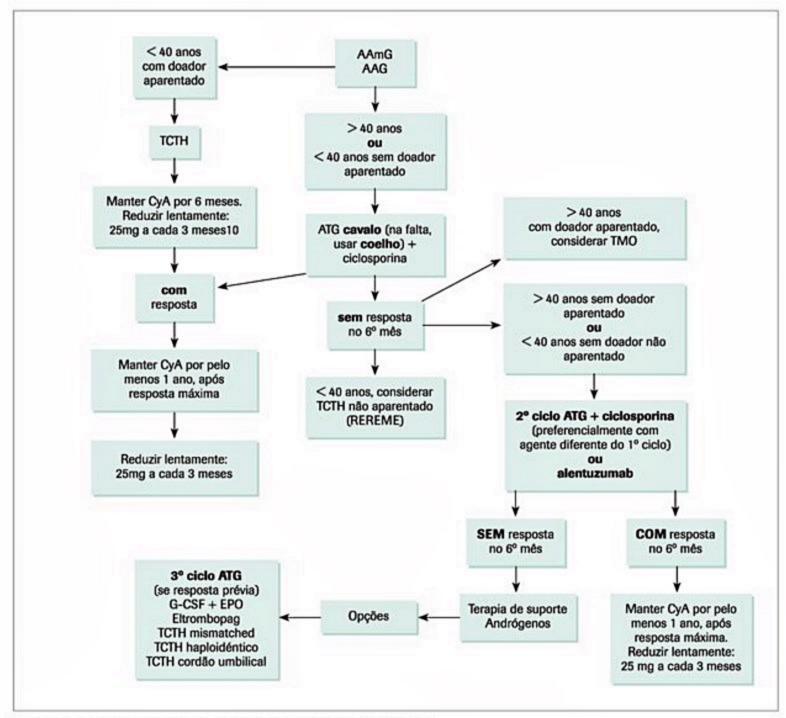
Existem fatores que podem predizer a resposta à terapêutica imunossupressora. Em um estudo com quase 1.000 pacientes com anemia aplástica, foram reconhecidos como fatores adversos: idade mais avançada, outro esquema de imunossupressão que não a associação de GAL/AT e CyA e intervalo maior que 23 dias entre o diagnóstico e o tratamento³⁷. A mediana de sobrevida em 10 anos nesse estudo se situou em 73, 75, 66 e 47% para pacientes com idade < 20, 21-30, 31-40 e maior que 40 anos, respectivamente.

Para pacientes com recaída, definida como a volta à necessidade de hemocomponentes hemácias e/ou plaquetas, após 6 meses de independência transfusional, indica novo curso de imunossupressão³⁰.

Outros agentes imunossupressores, como a ciclofosfamida³⁸, o daclizumabe (anticorpo monoclonal antirreceptor de IL-2) e o mofetil micofenolato (MMF) mostraram pouco resultado. Já o alentuzumabe (anti-CD52) parece ter papel no tratamento de pacientes com aplasia refratários ou que perderam resposta ao esquema imunossupressor clássico³⁹.

O risco global de desenvolvimento de complicações clonais tardias (HPN, SMD e LMA) é de aproximadamente 15 a 20% em 10 anos após imunossupressão 40. Pode haver aparecimento de um pequeno clone GPI negativo ou franca evolução para HPN, com elevação da enzima DHL, esplenomegalia e hemólise. Em alguns casos, pode ocorrer aparecimento de clones com trissomia do cromossomo 8 ou de monossomia do cromossomo 7. O risco do surgimento dessas anormalidades clínicas/citogenéticas é superior com o tratamento imunossupressor ao feito com o TCTH, sugerindo que a quimioterapia do condicionamento pode ser eficaz na erradicação de pequenos clones neoplásicos. Tumores sólidos têm sido descritos em pacientes submetidos à radioterapia como condicionamento para TMO, e esse regime não é recomendado para TMO de pacientes com doadores relacionados.

A Figura 12 mostra um esquema proposto pelos autores para manuseio da AAG adquirida^{30,36}.



■ Figura 12. Esquema de tratamento para a anemia aplástica grave adquirida. Fonte: Modificada de Marsh (2009)³⁰ e Scheinberg (2012)³⁴.

Considerações finais

A anemia aplástica, tanto constitucional como adquirida, é doença rara e deve ser rapidamente encaminhada a centros de referência. O diagnóstico baseia-se em pancitopenia com biópsia medular mostrando a substituição do tecido medular por gordura. Associado ao clássico mecanismo imunológico, anormalidades genéticas detectadas nas doenças aplásticas constitucionais também foram evidenciadas nas anemias aplásticas adquiridas, ampliando o entendimento fisiopatológico dessas doenças.

A decisão terapêutica na AA adquirida se baseia principalmente na idade do paciente e nos critérios de gravidade. Recentes avanços na terapêutica imunossupressora e substitutiva (TCTH) têm sido responsáveis pela melhora da sobrevida, que atinge até 75% em longo prazo. Condições associadas à melhor resposta incluem o curto intervalo entre o diagnóstico e o tratamento, e para TCTH o menor uso de hemocomponentes. Complicações tardias, particularmente as doenças clonais da medula após a imunossupressão e o GVHD crônico após TCTH, ainda são desafios na prática clínica.

Referências bibliográficas

- Issaragrisil S, Sriratanasatavorn C, Piankijagum A, Vannasaeng S, Porapakkham Y, Leaverton PE, et al. Incidence of aplastic anemia in Bangkok. The Aplastic Anemia Study Group. Blood. 1991;77(10):2166-8.
- Benítez-Aranda H, Vélez-Ruelas MA, Díaz-Cárdenas S, Sánchez-Valle E, Xolotl-Castillo M, Dueñas-González MT, et al. Incidence of aplastic anemia in a defined subpopulation from Mexico City. Hematology. 2002;7(4):229-32.
- Maiuf EM, Pasquini R, Eluf JN, Kelly J, Kaufman DW. Aplastic anemia in Brazil: incidence and risk factors. Am J Hematol. 2002;71(4):268-74.
- Maluf E, Hamerschlak N, Cavalcanti AB, Júnior AA, Eluf-Neto J, Falcão RP, et al. Incidence and risk factors of aplastic anemia in Latin American countries: the LATIN case-control study. Haematologica. 2009;94(9):1220-6.

- Shimamura A. Inherited bone marrow failure syndromes: molecular features. Hematology Am soc Hematol Program. 2006:63-71.
- Parikh S, Bessler M. Recent insights into inherited bone marrow failure syndromes. Curr Opin Pediatr. 2012;24(1):23-32.
- Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, Richards N, Ellis L, Durie PR, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. Nat Genet. 2003;33(1):97-101.
- Choudhry VP, Gupta S, Gupta M, Kashyap R, Saxena R. Pregnancy associated aplastic anemia – a series of 10 cases with review of literature. Hematology. 2002;7(4):233-8.
- Young NS, Calado RT, Phillip S. Current concepts in pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood. 2006;108(8):2509-19.
- Solomou EE, Rezvani K, Mielke S, Malide D, Young NS. Deficient CD4+CD25+FOXP3+ T regulatory cells in acquired aplastic anemia. Blood. 2007;110(5):1603-6.
- Yamaguchi H, Calado RT, Ly H, Kajigaya S, Baerlocher GM, Chanock SJ, et al. Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. Engl J Med. 2005;352(14):1413-24.
- Calado RT, Graf SA, Wilkerson KL, Kajigaya S, Ancliff PJ, Dror Y, et al. Mutations in the SBDS gene in acquired aplastic anemia. Blood. 2007;110(4):1141-6.
- Ball SE, Gibson FM, Rizzo S, Tooze JA, Marsh JC, Gordon-Smith EC. Progressive telomere shortening in aplastic anemia. Blood. 1998;91(10):3582-92.
- Dokal I. Fanconi's anaemia and related bone marrow failure syndromes. Br Med Bull. 2006;77-78:37-53.
- Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. Br J Haematol. 2000;110(4):768-79
- Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, Santos G, Gordon-Smith EC, Gale RP, et al. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. Blood. 1976;48(1):63-70.
- Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, Nissen C, Marsh J, Van Lint MT, et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party. Br J Haematol. 1988;70(2):177-82.
- Gupta V, Brooker C, Tooze JA, Yi QL, Sage D, Turner D, et al. Clinical relevance of cytogenetic abnormalities at diagnosis of acquired aplastic anaemia in adults. Br J Haematol. 2006 Jul;134(1):95-9.
- Sugimori C, Chuhjo T, Feng X, Yamazaki H, Takami A, Teramura M, et al. Minor population of CD55-CD59 blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia. Blood. 2006;107(4):1308-14.
- Auerbach AD, Rogatko A, Schroeder-Kurth TM. International Fanconi Anemia Registry: relation of clinical symptoms to diepoxybutane sensitivity. Blood. 1989;73(2):391-6.
- Caputto LZ. Implantação da técnica de quebras cromossômicas com diepoxibutano (DEB) em laboratório de citogenética: estudo de 148 casos. Dissertação de mestrado. FMUSP, 2002.
- Saunthararajah Y, Nakamura R, Nam JM, Robyn J, Loberiza F, Maciejewski JP, Simonis T, Molldrem J, Young NS, Barrett AJ. HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. Blood. 2002;100(5):1570-4.
- Anderson I.J, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennell DJ. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. Lancet. 2002;360(9332):516-20.
- Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, Di Bona E, Locasciulli A, Locatelli F, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)

- Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midolio Osseo (GITMO). Blood. 2000;95(6):1931-4.
- Tichelli A, Schrezenmeier H, Socié G, Marsh J, Bacigalupo A, Dührsen U, et al. A
 randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic
 anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without
 G-CSF: a study of the SAA Working Party of the European Group for Blood and
 Marrow Transplantation. Blood. 2011;117(17):4434-41.
- Ohara A, Kojima S, Hamajima N, Tsuchida M, Imashuku S, Ohta S, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia as a late clonal complication in children with acquired aplastic anemia. Blood. 1997;90(3):1009-13.
- Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, Desmond R, Tang Y, Dumitriu B, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. N Engl J Med. 2012;367(1):11-9.
- Tsirigotis P, Sella T, Shapira MY, Bitan M, Bloom A, Kiselgoff D, et al. Peliosis hepatis following treatment with androgen-steroids in patients with bone marrow failure syndromes. Haematologica. 2007;92(11):106-10.
- Dulley FL, Vigorito AC, Aranha FJ, Sturaro D, Ruiz MA, Saboya R, et al. Addition of low-dose bussulfan to cyclophosphamide in aplastic anemia patients prior to allogeneic bone marrow transplantation to reduce rejection. Bone Marrow Transplant. 2004;33(1):9-13.
- Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon-Smith EC, Keidan J, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. Br J Haematol. 2009;147(1):43-70.
- Young ME, Potter V, Kulasekararaj AG, Mufti GJ, Marsh JC. Haematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anaemia. Curr Opin Hematol. 2013;20(6):515-20.
- Bacigalupo A, Chaple M, Hows J, Van Lint MT, McCann S, Milligan D, et al. Treatment of aplastic anaemia (AA) with antilymphocyte globulin (ALG) and methylprednisolone (MPred) with or without androgens: a randomized trial from the EBMT SAA working party. Br J Haematol. 1993;83(1):145-51.
- Esperou H, Devergie A, Lehn P, Lallemand A, Gluckman E. A randomized study comparing cyclosporin A and antithymocyte globulin for treatment of severe aplastic anemia. Nouv Rev Fr Hematol. 1989;31(2):65-8.
- Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H; German Aplastic Anemia Study Group. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. Blood. 2003;101(4):1236-42.
- Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P, Biancotto A, Wu CO, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. N Engl J Med. 2011;365(5):430-8.
- Scheinberg P. Aplastic anemia: therapeutic updates in immunosuppression and transplantation. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:292-300.
- 37. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, Socié G, Korthof E, Bekassy A, et al. Severe aplastic anemia working party of the European Blood and Marrow Transplant Group. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Haematologica. 2007;92(1):11-8.
- Tisdale JF, Dunn DE, Geller N, Plante M, Nunez O, Dumbar CE, et al. High-dose cyclophosphamide in severe aplastic anemia: a randomized trial. Lancet. 2000;356(9241):1554-9.
- Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P, Wu CO, Young NS. Activity
 of alemtuzumab monotherapy in treatment-naive, relapsed, and refractory severe acquired aplastic anemia. Blood. 2012;119(2):345-54.
- Socie G, Rosenfeld S, Frickofen N, et al. Late clonal diseases of treated aplastic anemia. Semin Hematol. 2000;37(1):91-101.

Guilherme Henrique Hencklain Fonseca Sandra Fátima Menosi Gualandro

SUMÁRIO

Introdução, 100
Homeostase do ferro, 100
Classificação, 104
Manifestações clínicas, 104
Diagnóstico, 106
Tratamento, 107
Considerações finais, 107
Referências bibliográficas, 108

Introdução

A hemocromatose hereditária (HH) é uma doença genética caracterizada pela absorção excessiva do ferro dietético, resultando em aumento patológico dos estoques de ferro do organismo. Apesar das diferenças fisiopatológicas, o termo hemocromatose tem sido aplicado também para indicar sobrecarga de ferro transfusional. Há outras doenças, genéticas e adquiridas, associadas à sobrecarga de ferro, que serão brevemente discutidas neste capítulo.

O início deste século tem testemunhado grande progresso na compreensão dos mecanismos fisiológicos de absorção, utilização e reciclagem do ferro, bem como na fisiopatologia das doenças relacionadas à homeostase do ferro, como a anemia ferropriva, a anemia da doença crônica, a eritropoese ineficaz e, naturalmente, a hemocromatose. O melhor delineamento do perfil clínico e epidemiológico da HH, associado aos novos métodos diagnósticos e terapêuticos, certamente altera a abordagem tanto dos pacientes com HH como dos portadores de sobrecarga transfusional de ferro.

Homeostase do ferro

A compreensão dos principais mecanismos reguladores da homeostase do ferro é fundamental para o entendimento do efeito das diferentes mutações sobre o seu metabolismo.

O ferro é o elemento mais abundante no planeta e o quarto mais comum na crosta terrestre. Este metal e o níquel são os elementos mais pesados produzidos por núcleosíntese nas estrelas e é o metal mais abundante em meteoritos e no centro dos planetas rochosos, como a Terra^{1,2}.

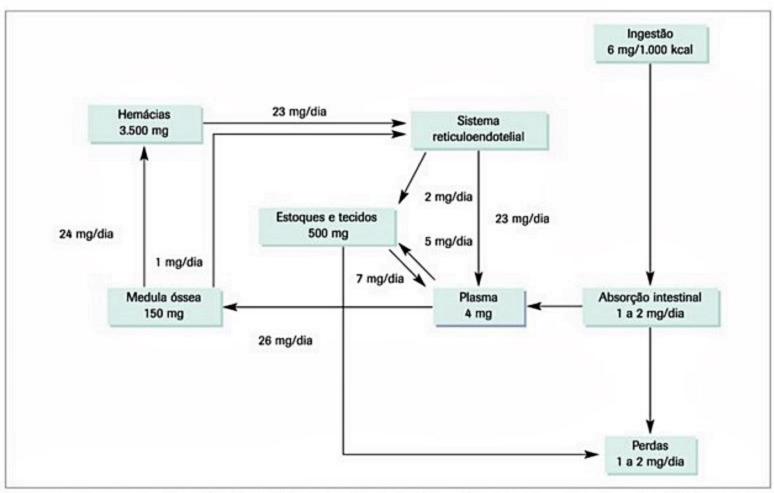
Embora essencial para qualquer forma de vida, é também potencialmente tóxico. É essencial porque assegura o transporte de oxigênio e catalisa reações envolvidas na transferência de elétrons, fixação de nitrogênio e síntese de DNA, mas é tóxico pela capacidade de reagir com o oxigênio e catalisar a produção de espécies reativas deste, podendo causar peroxidação de lípides de membranas, alterações estruturais em proteínas e danos ao DNA².

A homeostase do ferro e a eritropoese são indissociavelmente ligadas. A cada dia, em um adulto normal, são produzidos 200 bilhões de células vermelhas para substituir o mesmo número de células retiradas da circulação. Cada célula contém mais de 1 bilhão de átomos de ferro, sendo necessários aproximadamente 2 × 10²⁰ átomos de ferro (20 mg) por dia para a eritropoese³.

A principal fonte de ferro para os precursores eritroides é o ferro ligado à transferrina sérica (Fe-TfR). Este pool circulante tem 10 vezes menos ferro do que o necessário para sustentar a eritropoese. Além disso, apenas 0,05% do ferro corpóreo total é adquirido ou perdido por dia, sendo necessária uma alta taxa de reutilização do ferro para manter a homeostase. Isso torna o organismo humano único na eficiência com a qual este mineral é conservado^{4,5}.

Os níveis plasmáticos de ferro são mantidos em valores relativamente constantes (10 a 30 umol/L) por meio do equilíbrio entre o influxo, que é determinado pela quantidade de ferro liberado das hemácias recicladas no sistema reticuloendotelial e dos estoques hepáticos, e pela absorção do ferro na dieta, e o efluxo, determinado pela necessidade diária para a eritropoese, a síntese de mioglobina e a utilização por sistemas enzimáticos e citocromos. O maior influxo é o proveniente da reciclagem das hemácias envelhecidas (aproximadamente 20 mg/dia), enquanto a absorção dietética é responsável pela entrada de 1 a 2 mg/dia, para compensar as perdas equivalentes na descamação do epitélio intestinal (Figura 1).

O ferro pode ser obtido da dieta de duas fontes. Uma é pela liberação do ferro contido nas moléculas heme pre-



■ Figura 1. Estoques e circulação diária do ferro. O ferro absorvido da dieta é transferido para o plasma, levado para a medula óssea e outros tecidos para síntese de moléculas dependentes de ferro ou estocado na forma de ferritina ou hemossiderina. Diariamente, a medula óssea transfere para o sistema reticuloendotelial 1 mg de ferro proveniente da eritropoese ineficaz. O ferro contido nas hemácias é recuperado pelo sistema reticuloendotelial por eritrofagocitose, entrando novamente no ciclo. Não há sistema de excreção de ferro. O ferro é perdido pela descamação de células do trato gastrintestinal, menstruação e perdas anormais.

sentes na mioglobina e na hemoglobina. A outra é a obtenção do ferro inorgânico na dieta. Essa distinção não é somente de ordem "gastronômica", mas também relevante do ponto de vista fisiológico, pois os mecanismos de absorção são diferentes conforme a fonte dietética.

Como a maioria dos nutrientes minerais, o ferro é absorvido pelo epitélio duodenal. Os enterócitos desta porção intestinal possuem moléculas especializadas no transporte iônico. Para ser eficientemente absorvido, o ferro deve estar na forma ferrosa [Fe(II)]. Uma enzima redutase localizada na borda em escova do enterócito (Dcytb – duodenal cytocrome b) catalisa a redução do Fe(II) para Fe(II)⁶. O Fe(II) é transportado para dentro do enterócito pelo DMT1 (transportador de metais divalentes tipo 1)^{6,7}.

Uma vez dentro do enterócito, o ferro pode ser estocado como ferritina e ser perdido nas fezes, pela descamação das células do epitélio intestinal, ou pode ser transportado para a corrente sanguínea por uma proteína chamada ferroportina. O organismo controla o nível de absorção do ferro pela regulação de cada um desses passos. Em resposta à deficiência de ferro, ocorre aumento na síntese de Dcytb, DMT1 e ferroportina. A regulação é exercida pela interação entre um pequeno pool de ferro intracelular livre com proteínas regulatórias⁸. O ferro ligado ao heme entra no enterócito por meio de um transportador específico chamado HCP-1 (heme carrier protein-1)⁹. O destino do heme dentro do enterócito ainda não foi totalmente elucidado. Apesar da possibilidade teórica de ele ser transportado para a corrente sanguínea relativamente intacto, o mais provável é que seja liberado do heme pela ação da enzima heme-oxigenase e que tenha o mesmo destino do restante do pool intracelular¹⁰.

O Fe(II) absorvido é convertido novamente a Fe(III) pela ação de uma oxidase de membrana provavelmente acoplada à ferroportina, chamada hefestina, que possui alta homologia com a ceruloplasmina. A conversão para forma férrica permite que a transferrina seja utilizada exclusivamente para o transporte de ferro¹¹. A Figura 2 ilustra os mecanismos de absorção intestinal de ferro.

A transferrina tem dois sítios de alta afinidade de ligação de ferro específicos para Fe(III). Sob condições normais, a saturação da transferrina é em torno de 30%. Quando a capacidade de ligação de ferro da transferrina está saturada, o ferro pode aparecer no soro em forma livre, não ligado à transferrina (NTBI)³. Este ferro penetra com facilidade nas células, particularmente no figado e no coração, por difusão facilitada ou por algum sistema de transporte ainda não identificado, contribuindo para

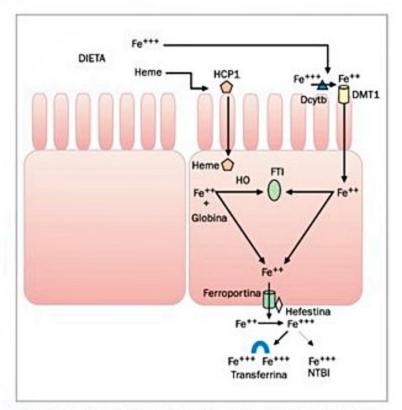


Figura 2. Absorção intestinal do ferro e maquinaria enzimática para o transporte de ferro dietético para a corrente sanguínea.

Fe++: ferro ferroso; Fe+++: ferro férrico; DMT1: transportador de metais divalentes 1; HO: heme oxigenase; FTI: ferritina; HCP1: proteína transportadora da heme 1; NTBI: ferro não ligado à transferrina. Fonte: modificado de Dunn et al.².

a lesão celular precocemente no desenvolvimento da sobrecarga tecidual de ferro.

A internalização do complexo ferro-transferrina pelas células requer receptores específicos na membrana: os receptores de transferrina (TfRr). Estes receptores são codificados por dois genes diferentes dando origem aos TfRr1 e TfRr2. O TfRr2 é praticamente limitado ao figado³.

Uma vez ligado ao TfRr, o complexo ferro-transferrina é internalizado por endocitose, o endossoma é acidificado, o ferro é liberado da transferrina, reduzido a Fe(II) e transferido pela DMT1 microssomal para o citoplasma da célula⁷. Macrófagos teciduais cuja função específica é reciclar o ferro expressam muito poucos receptores de transferrina. Estas células especializadas adquirem ferro principalmente pela eritrofagocitose das células vermelhas senescentes. O estoque de ferro nos tecidos é mantido pela ferritina, que conserva o ferro em uma forma facilmente mobilizável.

A síntese de várias proteínas-chave envolvidas no transporte, no estoque e na utilização do ferro é controlada no nível pós-transcricional pelo ferro intracelular. Essa regulação depende da interação entre proteínas citoplasmáticas chamadas proteínas reguladoras de ferro (iron regulatory proteins [IRP]), que agem como sensores de ferro, e elementos responsivos ao ferro (iron responsive elements [IRE]), presentes em porções não codificantes do mRNA da ferritina, da ferroportina, do receptor da transferrina tipo 1 e da DMT¹².

O ferro celular é liberado no plasma por meio da ferroportina, que é expressa em todos os tecidos envolvidos no metabolismo do ferro, como macrófagos, hepatócitos e enterócitos. A expressão de ferroportina nas superfícies celulares é proporcional aos níveis séricos do ligando da ferroportina, a hepcidina, um peptídeo codificado pelo gene HAMP e liberado no sangue após ser sintetizado no fígado. Ao alcançar os tecidos, a hepcidina se acopla à ferroportina, causando internalização e degradação. Em outras palavras, o aumento da hepcidina leva à redução da ferroportina, com consequente bloqueio da saída do ferro intracelular¹³ (Figura 3).

A descrição da função da hepcidina na homeostase do ferro mudou a compreensão da hemocromatose e das doenças ligadas ao metabolismo do ferro.

O estímulo para síntese da hepcidina é mediado por fatores de transcrição, gerados por algumas vias de ativação. Os mecanismos de supressão da síntese ainda não são bem esclarecidos. É por estes mecanismos estimulatórios e inibitórios que a disponibilidade de ferro, a inflamação, a hipóxia e a atividade eritropoética exercem influência sobre a hepcidina (Figura 4)¹¹.

A principal via de ativação da hepcidina é pela BMP (bone morphogenetic protein). As BMP são membros da superfamília TGF-beta, que regula a proliferação, a diferenciação e a apoptose celular em diversos processos biológicos. Várias BMP têm ação sobre a expressão de hepcidina, mas o principal regulador, pelo menos em modelos animais, é a BMP tipo 6^{7,11,13}.

A resposta às BMP é modulada por correceptores que adaptam as vias conforme as exigências metabólicas. O correceptor específico para o metabolismo de ferro é a hemojuvelina (HJV), que estimula as vias BMP 2/4. Mo-

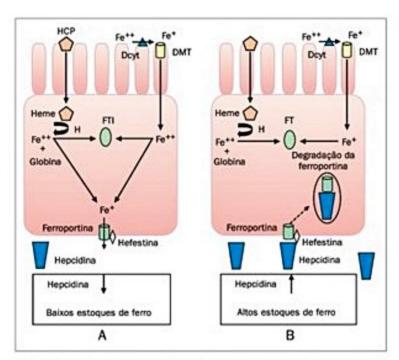
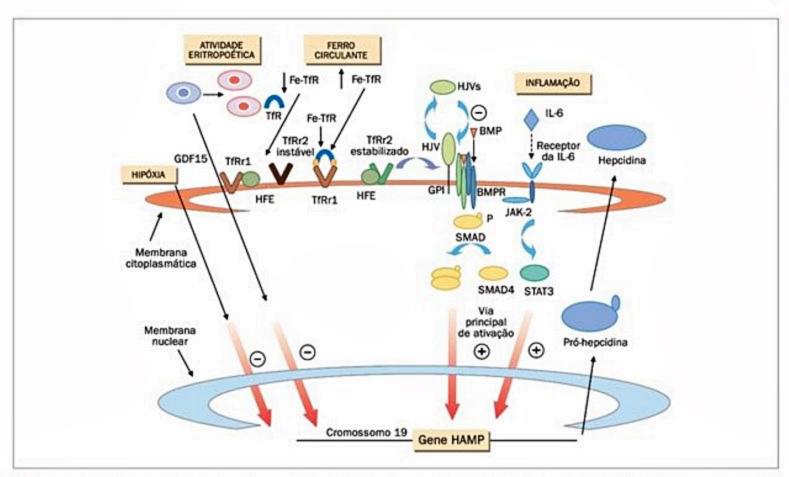


Figura 3. Baixos níveis de hepcidina no sangue (A) mantêm a absorção intestinal de ferro. A ação da hepcidina (B) leva à internalização da ferroportina e impede a entrada de ferro na corrente sanguínea. A ferroportina é a única molécula que transporta ferro de qualquer célula (macrofágica, hepatócito e enterócito) para a corrente sanguínea. A ação da hepcidina sobre ela acontece em todos esses tecidos.
Fonte: modificado de De Domenico et al.™.



■ Figura 4. Regulação da síntese da hepcidina no fígado. Estímulo efetuado via BMP/HJV/SMAD e via IL-6/STAT-5. Estímulo negativo via HJV solúvel e GDF-15 (gerado pelos eritroblastos) e hipóxia. O ferro circulante pode gerar ativação via BMP após formação do complexo HJV/TfR2 ou inibição via geração de HJV solúvel.

BMP: bone morphogenetic protein; BMPr: receptor da bone morphogenetic protein; Fe: ferro; GPI: glicosilfosfatidil-inositoi, HJV: hemojuvelina; HJVs: hemojuvelina solúvel; IL-6: interleucina 6; IL-6R: receptor da interleucina 6; JAK-2: quinase ativada por janus tipo 2; SMAD-P: SMAD fosforilada; SMAD: small mothers against decapentaplegic homologue; STAT: signal transducer and activator of transcription; TfR: transferrina; TfRr: receptor da transferrina. Fonte: adaptado de Dunn et al.? e Nemeth¹¹.

delos animais com ausência da HJV levam à expressão abolida de hepcidina, provavelmente pela diminuição desta sinalização. Clinicamente, a mutação é responsável pela maior parte dos casos da chamada hemocromatose juvenil e apresenta manifestações clínicas indistinguíveis das mutações do gene HAMP (responsáveis pela síntese de hepcidina). A HJV existe em duas formas: uma ligada à membrana, que estimula a sinalização BMP, e uma forma solúvel, que age como antagonista desta sinalização. A interação entre essas formas de HJV está ligada à interação ao receptor de transferrina e à proteína HFE, como descrito a seguir¹⁴. A HJV também tem o nível sérico regulado pela protease transmembrana TMPRSS6, também chamada matriptase-2, possivelmente regulada pelo nível sérico de ferro¹⁵.

A hepcidina auxilia na manutenção dos níveis séricos de ferro por atuar tanto na absorção intestinal como na liberação de ferro do sistema reticuloendotelial. O sensor deste sistema é o nível de ferro ligado à transferrina (Fe-TfR) e a proteína HFE. No figado, há expressão tanto de receptores de transferrina tipo 1 como 2. A proteína HFE está preferencialmente ligada ao receptor tipo 1. O receptor tipo 2 é instável na membrana quando não está ligado à proteína HFE. No excesso de ferro, há aumento na concentração de Fe-TfR promovendo o deslocamento da ligação da HFE com o receptor do tipo 1 para o receptor

tipo 2. Isso permite a estabilização e o acoplamento com a HJV, potencializando a síntese da hepcidina, reduzindo a absorção de ferro e limitando a liberação da HJV solúvel. Quando a HFE está acoplada ao TfRr1, em situações de ferro sérico baixo, há aumento da liberação de HJV solúvel, que exerce efeito inibitório sobre a síntese de hepcidina, mantendo, dessa forma, os mecanismos de absorção e exportação de ferro via ferroportina⁷.

Os níveis de hepcidina também são modulados pela atividade eritropoética. Ablação medular com quimioterápicos ou estímulo com eritropoetina, hemorragia ou hemólise tem efeitos opostos sobre a secreção de hepcidina. A eritropoese ineficaz, como observada nas talassemias, leva à supressão da síntese de hepcidina e à sobrecarga de ferro. O mecanismo pelo qual a eritropoese ineficaz exerce este efeito ainda não foi elucidado, apesar de substâncias como o GDF15 e TWSG1 terem sido propostas como supressoras da hepcidina¹⁵. Mais recentemente, tem sido proposta a participação de um novo hormônio, a eritroferrona, que mediaria a supressão da síntese de hepcidina nestas condições¹⁶.

A hipóxia altera a síntese de hepcidina tanto pelo estímulo à atividade eritropoética, como por vias não bem elucidadas de fatores induzidos pela hipóxia e pela geração de espécies reativas de oxigênio¹¹. A inflamação e a infecção levam ao aumento da síntese de hepcidina mediado pela ação de citocinas, especialmente a interleucina-6 (IL-6), que promove a síntese da hepcidina por um mecanismo independente da via BMP, atuando via STAT-3^{11,17}. Essa resposta está na gênese da hipoferremia associada à fase aguda. Interessantemente, uma das primeiras ações observadas da hepcidina *in vitro* foi a capacidade bactericida¹⁷. Se essa ação também acontece *in vivo* ou se é somente uma "relíquia" evolutiva, é um assunto em aberto^{2,14}.

Classificação

A sobrecarga de ferro tem múltiplas causas (Quadro 1). As mais comuns são as HH associadas ao gene HFE e, as secundárias, a transfusões de sangue de repetição. A descoberta do gene HFE na década de 1990 permitiu um diagnóstico mais preciso e, frequentemente, em fase pré-clínica. Os avanços na compreensão do metabolismo do ferro permitiram mapear, nos últimos anos, outros defeitos hereditários responsáveis pela hemocromatose. Mutações dos genes envolvidos na síntese da ferroportina, da HJV, da hepcidina e do receptor da transferrina tipo 2 levam a outras formas clínicas de hemocromatose, que podem diferir da HH associada ao HFE pelo padrão de herança e idade de surgimento das manifestações clínicas.

A HH é caracterizada pelo aumento da absorção intestinal de ferro pelo trato gastrintestinal superior, com subsequente deposição tecidual em células parenquimatosas de vários órgãos¹².

A sobrecarga de ferro transfusional é caracterizada pelo acúmulo de ferro oriundo das hemácias transfundidas. A transfusão de hemácias carreia aproximadamente 1 mg de ferro por mL de sangue, o equivalente à absorção intestinal diária normal. Após 20 a 30 bolsas de sangue, o acúmulo de ferro já é suficiente para causar repercussão clínica^{18,19}.

As doenças associadas com diseritropoese têm aumento da absorção intestinal de ferro mediado pela supressão da hepcidina. Situações associadas com sobrecarga de ferro, como a hepatite C, também têm sido associadas à supressão da hepcidina¹¹.

Manifestações clínicas

A sobrecarga grave de ferro leva à disfunção orgânica por causa da deposição parenquimatosa deste metal. Os órgãos mais afetados são figado, articulações, coração e órgãos endócrinos (pâncreas, hipófise, suprarrenais) (Figuras 5 e 6). A pigmentação da pele pode estar peculiarmente alterada e, em associação com o diabete, motivou as descrições iniciais de diabete bronze. Os sintomas iniciais da doença podem ser inespecíficos, caracterizados por fadiga, artralgias e mal-estar. Conforme a doença progride, há intensificação dos sintomas e dos achados de exame físico. Manifestações comuns incluem sintomas de hipogonadismo, como disfunção erétil e alteração na distribuição de pelos. Alguns pacientes já procuram atenção médica com manifestações avançadas, como sangramento por varizes esofágicas e hepatomegalia. Há risco aumentado de infecções por bactérias siderofilicas, como a Yersinia enterocolitica e o Vibrio vulnifi-

Hemocromatose hereditária (HH)	HH associada ao gene HFE HH associada ao gene da hemojuvelina HH associada ao gene da hepcidina HH associada ao gene do receptor da transferrina tipo 2 HH associada ao gene da ferroportina Sobrecarga africana de ferro Sobrecarga de ferro neonatal
Sobrecarga associada à eritropoese ineficaz	Betatalassemia intermediária Betatalassemia maior Anemia sideroblástica congênita Anemias diseritropoéticas congênitas
Atransferrinemia congênita e aceruloplasminemia	
Sobrecarga associada à transfusão crônica	Betatalassemia maior Doença falciforme Anemia aplástica grave Aplasia pura de série vermelha adquirida Aplasia pura de série vermelha congênita Síndromes mielodisplásicas
Doenças hepáticas	Doença hepática alcoólica Hepatites virais crônicas Esteatose hepática Após shunt portocava
Porfíria cutânea tardia	100000000000000000000000000000000000000

cus. Nos pacientes em que ocorreu o desenvolvimento de cirrose, há o risco aumentado de evolução para carcinoma hepatocelular²⁰.

As manifestações da doença são influenciadas por diversos fatores genéticos e adquiridos4. No caso da HH, é incomum a manifestação em mulheres antes da menopausa, pelo efeito protetor do sangramento menstrual. Doenças hepáticas, como a hepatite C e a esteatose hepática, predispõem a manifestações mais agressivas da doença, assim como o consumo de álcool. A interação de múltiplas mutações de genes envolvidos na homeostase do ferro altera a expressão clínica da doença. Polimorfismos genéticos associados com alterações em funções antioxidantes e de reparo celular provavelmente influenciam o prognóstico. As manifestações também variam de acordo com o mecanismo de acúmulo de ferro. Indivíduos com HH, ou seja, com aumento da absorção intestinal de ferro, apresentam doença hepática precedendo a doença cardíaca. Já pacientes com sobrecarga transfusional apresentam doença cardíaca mais precocemente; essa é a principal causa de morte por hemocromatose nesta população19. Mesmo entre aqueles com sobrecarga transfusional, as manifestações podem ser diferentes. Pacientes com talassemia maior apresentam sobrecarga mais grave do que os com doença falciforme dependentes de transfusão. Essa

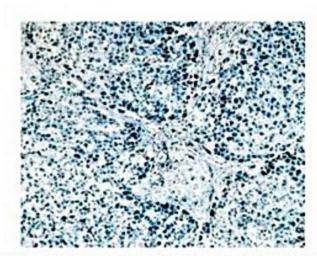


Figura 5. Intensa deposição de ferro em tecido hepático (microscopia ótica – coloração de Perls).

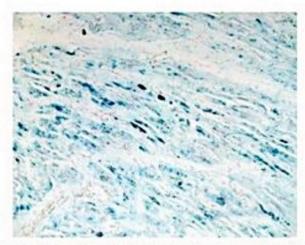


Figura 6. Intensa deposição de ferro em tecido cardíaco (microscopia ótica – coloração de Perls).

diferença se deve principalmente ao caráter de eritropoese ineficiente da talassemia, ao início geralmente mais precoce e intenso das transfusões e, talvez, por algum mecanismo ainda não elucidado de defesa antioxidante conferido pela inflamação crônica na doença falciforme²¹.

A HH é uma doença de manifestações heterogêneas²². A forma mais comum é a associada ao gene HFE. As mutações responsáveis pela doença são a homozigose C282Y e a heterozigose composta C282Y/H63D, encontradas comumente em populações celtas e oriundas do norte da Europa. Por consequência da intensa miscigenação, pode ser encontrada no Brasil23,24. Hoje sabe-se que as mutações do gene HFE possuem penetrância variável, conforme interajam com os fatores anteriormente listados. Apesar de mais de 80% dos pacientes desenvolverem alterações bioquímicas típicas (saturação da transferrina elevada, ferritina elevada), menos de 5% dos indivíduos acometidos evoluem para cirrose hepática. A saturação de transferrina pode ser mais baixa nas primeiras décadas de vida25. A HH tipo 3, decorrente de mutação do gene responsável pela síntese do receptor tipo 2 da transferrina, é a menos frequente e é indistinguível da HH tipo 14.

A HH tipo 2, chamada hemocromatose juvenil, possui manifestações mais intensas e precoces, com início ao redor da 2ª ou 3ª décadas de vida, com penetrância genética mais acentuada, não apresentando a diferença clássica observada entre os sexos da HH tipo 1. É associada com mutações dos genes responsáveis pela síntese da HJV e da hepcidina, chamada HH tipos 2A e 2B, respectivamente, conforme o gene acometido²².

A HH tipo 4 é decorrente de mutações da ferroportina. Este tipo de HH difere dos demais por ser herdado de forma autossômica dominante. A doença da ferroportina pode se apresentar de duas formas. Uma é indistinguível da HH tipos 1 e 3, apresentando altos valores de ferritina e saturação de transferrina. A outra forma de doença da ferroportina é associada com altos níveis de ferritina, mas baixos valores de saturação da transferrina. A explicação para essa discrepância está no tipo de defeito responsável por essa doença. A ferroportina é responsável pelos mecanismos de exportação de ferro no enterócito e nos tecidos. O fato de ser dominante implica que há uma cópia normal associada a uma cópia mutante. Na doença associada à baixa saturação de transferrina, há um defeito na expressão da ferroportina nas membranas celulares. A cópia saudável é capaz de manter o transporte intestinal de ferro (1 a 2 mg/dia), mas não consegue sustentar o alto turnover deste (> 20 mg de ferro/dia). O resultado é o acúmulo de ferro nas células de Kupffer e a baixa saturação da transferrina. Os pacientes evoluem frequentemente com anemia durante a flebotomia terapêutica. Nas formas associadas à saturação de transferrina elevada, a ferroportina é devidamente expressa na membrana das células, porém é resistente à ação da hepcidina. O ferro é absorvido em excesso tanto no intestino como no sistema reticuloendotelial, levando ao aumento dos níveis séricos de ferro e da saturação. O NTBI está elevado e lesa os tecidos parenquimatosos, assim como ocorre na HH clássica26. No Quadro 2, são delineadas as principais diferenças entre essas formas de HH.

Na sobrecarga transfusional de ferro, há risco de desenvolvimento precoce de lesões, levando a alteração do crescimento, disfunção endócrina, hipoparatireoidismo e doença hepática. Porém, a maior causa de mortalidade é a doença cardíaca.

A doença classicamente associada com sobrecarga transfusional de ferro é a betatalassemia maior, que necessita de transfusões desde o segundo semestre de vida. Outras doenças, porém, também são associadas à sobrecarga transfusional, como a anemia falciforme, aplasia pura de série vermelha congênita (Blackfan-Diamond) e adquirida, aplasia medular e síndromes mielodisplásicas. Em todas essas condições, a sobrecarga de ferro é variavelmente associada com o aumento da morbimortalidade hepática e cardíaca. Como o tratamento com flebotomia terapêutica é impraticável, a quelação medicamentosa deve ser implementada quando os valores de ferritina estiverem superiores a 1.000 mcg/dL (com saturação de transferrina alta) ou quando houver sinais de exames de imagem ou biópsia tecidual (especialmente hepática) indicativos de excesso de ferro^{20,22}.

Diagnóstico

A HH é frequentemente descoberta em exames laboratoriais de pacientes assintomáticos ou apresentando sintomas constitucionais inespecíficos. Apesar de menos frequente, ainda é possível receber indivíduos com doença avançada. O achado laboratorial sugestivo de sobrecarga de ferro é a elevação da ferritina, associada à elevação do ferro sérico e da saturação da transferrina.

É importante excluir outras causas de hiperferritinemia (Quadro 3), algumas delas não relacionadas à sobrecarga de ferro ou com abordagens diferentes. A ferritina é uma proteína de fase aguda, aumentando em condições inflamatórias e em doenças hepáticas. A saturação da transferrina é um bom exame nesse contexto, pois a maior parte das HH possui saturação de transferrina superior a 45% para mulheres e 50% para os homens. Doenças inflamatórias diminuem a saturação da transferrina.

A história clínica e os exames devem ser dirigidos no sentido de excluir outras causas de sobrecarga de ferro, como anemias hemolíticas, porfíria cutânea tardia e hepatites. O achado de anemia, reticulocitose ou alterações bioquímicas de hemólise (elevação do DHL e da bilirrubina indireta) dirige a investigação para as anemias hemolíticas, em especial talassemias e estomatocitose hereditária. A doença da ferroportina pode cursar com anemia associada à expressão defeituosa da proteína na membrana. A ferritina eventualmente não é um bom marcador de estoque e lesão em doenças como anemia falciforme, pois pode permanecer elevada durante semanas após quadro vaso-oclusivo e na betatalassemia intermediária, em que baixos valores de ferritina não refletem altos estoques teciduais de ferro. O estabelecimento de um padrão familiar dominante ou surgimento muito precoce (2ª ou 3ª décadas de vida) é importante, pois dirige as investigações para formas menos comuns de HH (doença da ferroportina e hemocromatose juvenil, respectivamente)4,22.

Como a forma mais comum de HH é a relacionada ao gene HFE, na suspeita clínica deve ser solicitada a pesquisa da mutação deste gene. Pacientes com mutações C282Y (em homozigose) ou H63D (em dupla heterozigose com C282Y) são identificados como portadores de HH tipo HFE. Pacientes com dupla heterozigose podem ter doença mais branda, com gravidade maior pela coexistência de síndrome plurimetabólica e alcoolismo. Outras mutações são associadas com alterações bioquímicas, mas sem evolução para doença clínica. Vários pacientes, confrontados com esse tipo de diagnóstico, apresentam ansiedade e depressão. É importante esclarecer que a doença possui tratamento simples e efetivo, que somente a minoria evolui para manifestações graves da doença e que portadores heterozigotos não apresentam problemas clínicos. Deve ser oferecida a investigação familiar aos indivíduos acometidos.

Doença	Classificação OMIN	Gene implicado, localização cromossômica, produto do gene	Herança	Padrão de acúmulo	Década de início dos sintomas
Hemocromatose heredi- tária associada ao HFE	1	HFE, 6p21.3, HFE	Autossômica recessiva	Parenquimatoso	4ª ou 5ª
Hemocromatose hereditária juvenil	2, subtipo A	HJV, 1q21, HJV	Autossômica recessiva	Parenquimatoso	2º ou 3º
Hemocromatose hereditária juvenil	2, subtipo B	HAMP, 19q13.1, hepcidina	Autossômica recessiva	Parenquimatoso	2ª ou 3ª
Hemocromatose hereditá- ria associada ao TIR tipo 2	3	TfR2, 7q22, receptor da transferrina tipo 2	Autossômica recessiva	Parenquimatoso	4ª ou 5ª
Doença da ferroportina	4, subtipo A	SLC40A1, 2q32, ferroportina associada à expressão na membrana	Autossômica dominante	Sistema reticuloendotelial	4ª ou 5ª
Doença da ferroportina	4, subtipo B	SLC40A1, 2q32, ferroportina associada à resistência à hepcidina	Autossômica dominante	Parenquimatosa	4ª ou 5ª

Associadas à sobrecarga de ferro	Não associadas à sobrecarga de ferro
Sobrecarga primária de ferro	Doença de Gaucher
Sobrecarga transfusional de ferro	Síndrome hiperferritinemia- catarata
Alcoolismo	Síndrome hemofagocítica
Hepatite aguda e crônica	Hipertireoidismo
Doenças inflamatórias	
Artrite reumatoide juvenil	
Síndrome plurimetabólica	
Neoplasias	

A biópsia hepática, que é classicamente proposta na investigação, pode ser reservada para pacientes com ferritina superior a 1.000 ug/dL, elevação de enzimas hepáticas, hepatomegalia ou coexistência com outras doenças hepáticas^{4,22}. Nos últimos anos, a ressonância magnética (RM) hepática e cardíaca passou a ocupar um papel na monitoração e no diagnóstico dessas complicações, e alguns grupos consideram que possa substituir a avaliação invasiva22. A RM cardíaca tem mudado a abordagem e o acompanhamento de pacientes com sobrecarga transfusional27. Pacientes com HH não HFE devem ser submetidos sistematicamente à biópsia hepática, para pesquisa de lesão hepática e padrão de distribuição do ferro. Nos próximos anos, espera-se maior disponibilidade de testes genéticos para as outras formas de HH. A dosagem de hepcidina ainda não é disponível como exame de rotina.

Tratamento

O tratamento de escolha na HH é a flebotomia terapêutica4,12,19,22. Ele só não deve ser instituído nas raras situações em que coexistem anemia e HH. O nível de ferritina para início do tratamento é de 300 ug/dL. A fase de indução envolve a realização semanal ou quinzenal de flebotomias na quantidade de aproximadamente 7 mL/kg, com retirada de, no máximo, 550 mL de sangue por procedimento 19,22. O objetivo é atingir um grau de depleção de ferro com ferritina menor que 50 ug/dL e saturação de transferrina de 16%. A partir desse momento, é iniciada uma fase de manutenção, que envolve a realização de flebotomia em média a cada 3 meses. Apesar de a maioria dos indivíduos ser hígida, a legislação brasileira não permite a utilização do sangue de pacientes submetidos à flebotomia terapêutica. É recomendado avaliar os níveis de ferritina e a saturação de transferrina a cada 6 meses22. Em situações em que níveis menores de hemoglobina impedirem a aplicabilidade deste programa, é aconselhável a realização de flebotomias em menor quantidade e com menos frequência. Em situações de exceção, é possível utilizar quelação medicamentosa do ferro, com desferroxamina ou com quelantes de administração oral^{12,22}. As recomendações de flebotomia para formas não HFE de HH são as mesmas, apesar de dificuldades encontradas na abordagem da doença da ferroportina tipo A.

O tratamento da sobrecarga de ferro em pacientes politransfundidos envolve a utilização obrigatória de quelantes de ferro. A desferroxamina (DFO), um quelante usado há aproximadamente quatro décadas, mudou o panorama terapêutico destes pacientes, especialmente dos portadores de betatalassemia maior. A utilização regular da DFO levou ao aumento da expectativa de vida desta população, diminuindo as morbidades cardíaca, pancreática e hepática. O problema da DFO é que não pode ser utilizada por via oral e possui meia-vida curta na circulação, devendo ser administrada por infusão parenteral, preferencialmente por via subcutânea, por meio de bomba de infusão durante 10 a 12 horas, 5 a 7 dias/semana. Isso reduz acentuadamente a adesão ao tratamento. Por essa razão, há grande busca por quelantes orais para permitir maior conforto, melhorando a adesão dos pacientes ao tratamento. Nos anos de 1980 e 1990, foi desenvolvida a deferiprona. Esta medicação pode ser administrada por via oral, em três tomadas diárias, e pode ser usada isoladamente ou em associação com a DFO. Vários trabalhos vêm mostrando a eficácia no tratamento da sobrecarga transfusional de ferro especialmente em associação com a DFO nos casos de acometimento cardíaco28. A limitação da deferiprona é a toxicidade medular, podendo causar neutropenia e agranulocitose, é recomendada a realização de hemograma semanal para detecção precoce destas ocorrências. A toxicidade impede o uso de deferiprona em indivíduos com insuficiência medular, como nos casos de aplasia de medula, doença de Blackfan-Diamond e síndromes mielodisplásicas. Mais recentemente, foi desenvolvido o deferasirox, também de utilização oral, administrado 1 vez/dia e que requer controle de toxicidade mensal, é aparentemente seguro para utilização também em pacientes com insuficiências medulares. Esta medicação, por enquanto, não é recomendada para uso conjunto com outros quelantes. Os principais efeitos colaterais são alterações da função renal, sintomas gastrintestinais e reações

Há uma grande linha de pesquisa em relação a novas medicações para sobrecarga de ferro, como minihepcidinas e estimuladores da produção de hepcidina, que poderão, em breve, alterar o panorama do tratamento desta doença¹⁵.

Todos os pacientes devem ser aconselhados a evitar frutos do mar, sobretudo não cozidos, pelo risco maior de infecção por Vibrio vulnificus. Qualquer paciente com sobrecarga de ferro, especialmente sob quelação medicamentosa, deve buscar avaliação médica quando apresentar febre e sintomas gastrintestinais. Pacientes com infecção ativa devem interromper temporariamente o uso de quelantes.

Considerações finais

HH é uma doença genética caracterizada pela absorção excessiva do ferro dietético, resultando em aumento patológico dos estoques de ferro corpóreo. Apesar das diferenças fisiopatológicas, o termo hemocromatose tem sido aplicado também para indicar sobrecarga de ferro transfusional.

A hepcidina, que é produzida pelo fígado, controla a absorção e a utilização do ferro pela ação sobre a ferroportina, a molécula responsável pela liberação de ferro dos tecidos para a corrente sanguínea. A produção de hepcidina é regulada por estoques de ferro, nível de oxigênio, atividade eritropoética e inflamação.

Cada mililitro de sangue transfundido possui em média 1 mg de ferro, o equivalente a um dia de absorção intestinal do metal. Não há mecanismos naturais de excreção do ferro.

Na sobrecarga grave de ferro, há disfunção orgânica. Os órgãos mais afetados são figado, articulações, coração e órgãos endócrinos. Há risco aumentado de carcinoma hepatocelular.

É importante excluir causas espúrias de hiperferritinemia e identificar condições que possam piorar as repercussões do excesso de ferro, como alcoolismo, síndrome plurimetabólica e hepatites virais.

As manifestações da HH são influenciadas por diversos fatores genéticos e adquiridos. Menos que 5% dos portadores de hemocromatose hereditária tipo 1 evoluem com complicações graves.

O diagnóstico molecular pode ser feito em todas as formas de HH. O mais acessível é para a tipo 1. Mutações do HFE associadas com doença clínica são a homozigose C282Y e a heterozigose composta C282Y/H63D.

O tratamento de escolha da HH é a flebotomia terapêutica. Quelantes de ferro são usados em situações excepcionais.

Referências bibliográficas

- 1. Ball P. The elements a very short introduction. Oxford University Press, 2002.
- Vyoral D, Pétrak J. Hepcidin: a direct link between iron metabolism and immunity. Int J Biochem Cell Biol. 2005;37(6):1768-73.
- Beaumont C, Vaulont S. Iron homeostasis. In: Beaumont C, Beris P, Beuzard Y, Brugnara C, editors. The handbook – Disorders of iron homeostasis. European School of Haematology, 2006.

- Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis a new look at an old disease. N Engl J Med. 2004;350:2283-97.
- Kaplan J. Strategy and tactics in the evolution of iron acquisition. Sem Hematol. 2002;39:219-26.
- Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron hemostasis. N Engl J Med. 2005;352:1741-2.
- Dunn LL, Rahmanto YS, Richardson DR. Iron uptake and metabolism in the new millennium. Trends Cell Biol. 2007;17:93-100.
- Pontapoulos K. Iron metabolism and the IRE/IRP regulatory system an update. Ann NY Acad Sci. 2004;1012:1-13.
- Shayeghi M, Latunde-Dada G, Oakhill J, Laftah A, Takeuchi K, Halliday N, et al. Identification of an intestinal heme transporter. Cell. 2005;122:789-801.
- 10. Andrews NC. Understanding heme transport. N Engl J Med. 2005;353:2508-9.
- 11. Nemeth E. Iron regulation and crythropoiesis. Curr Opin Hematol 2008; 15:169-75.
- Edwards CQ. Hemochromatosis in Wintrobe's Clinical Hematology. Greer J, et al, editors. Lippincott Williams and Wilkins; 2004.
- Ramos E, Kautz L, Rodrigues R, Hansen M, Gabayan V, Ginsburg Y, et al. Evidence for distinct pathways of hepcidin regulation by acute and chronic iron loading in mice. Hepatology. 2011;53:1333-41.
- Kemna EHJM, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. Haematologica. 2008;93:90-7.
- Fung E, Nemeth E. Manipulation of the hepcidin pathway for therapeutic purposes. Haematologica. 2013;98:1667-76.
- Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. Nat Genet. 2014;46:678-84.
- Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT-3. Blood. 2006; 108:3204-9.
- 18. Vermylen C. What is new in iron overload? Eur J Pediatr. 2008;4:377-81.
- 19. Porter JB. Practical management of iron overload. Br J Haematol. 2001;115:239-52.
- Bacon BR. Iron overload (hemochromatosis). In: Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil Textbook of Medicine. 23. ed. Elsevier; 2008.
- Walter PB, Fung EB, Killilea DW, Jiang Q, Hudes M, Madden J, et al. Oxidative stress and inflammation in iron-overloaded patients with beta-thalassaemia or sickle cell disease. Br J Haematol. 2006;135(2):254-63.
- Brissot P, Troadec MB, Bardou-Jacquet E, Le Lan C, Jouanelle AM, Deugnier Y, et al. Current approach to hemochromatosis. Blood Rev. 2008;22(4):195-210.
- Pereira AC, Mota GFA, Krieger JE. Hemochromatosis gene variations in three different ethnic populations: effects of admixture for screening programs. Human Biology. 2001;73:145-51.
- Agostinho MF, Arruda VR, Basseres DS, Bordin S, Soares MCP, Menezes RC, et al. Mutation analysis of the HFE gene in Brazilian populations. Blood Cells Mol Dis. 1999:25:324-7.
- Olynyc JK, Hagan SE, Cullen DJ, Beilby J, Whittall DE. Evolution of untreated hereditary hemochromatosis in the Busselton population: a 17-year study. Mayo Clin Proc. 2004;79:309-13.
- De Domenico, Ward DM, Musci G, Kaplan J. Iron overload due to mutations in ferroportin. Haematologica. 2006;91:92-5.
- Voskaridou E, Douskou M, Terpos E, Papassotiriou I, Stamoulakatou A, Ourailidis
 A, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of iron overload in patients
 with beta thalassaemia and sickle cell disease. Br J Haematol. 2004;126:736-42.
- Maggio A. Light and shadows in the iron chelation treatment of haematological diseases. Br J Haematol. 2007;138:407-21.
- Fleming RE, Sly WS. Hepcidin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease. Proc Natl Acad Sci. 2001;98:8160-2.

Paulo Augusto Achucarro Silveira Sandra Fátima Menosi Gualandro Guilherme Henrique Hencklain Fonseca

SUMÁRIO

Definição, 109

Mecanismos da biossíntese do heme, 109

Classificação, 110

Manifestações clínicas, 110

Manifestações cutâneas, 110

Manifestações neurológicas, 110

Ataques agudos, 111

Diagnóstico, 113

Tratamento, 114

Porfirias não agudas, 114

Porfirias agudas, 114

Considerações finais, 114

Referências bibliográficas, 115

Definição

Porfirias são doenças metabólicas que, em geral, resultam de mutações nas enzimas implicadas na biossíntese do heme¹. Cada porfiria é causada por deficiência de uma enzima específica. Nas porfirias, os compostos intermediários do mecanismo da síntese do heme, como os porfirinogênios, as porfirinas e seus precursores (ácido delta-aminolevulínico ou porfobilinogênio), são produzidos em excesso e se acumulam nos tecidos, resultando em sintomas neurológicos, cutâneos ou ambos ⁹.

As porfirias são as seguintes:

- Porfiria por deficiência da ALA de-hidratase.
- Porfiria aguda intermitente.
- Porfiria eritropoética congênita.
- Porfiria cutânea tardia.
- Coproporfiria hereditária.
- Porfiria variegata.
- Protoporfiria eritropoética (porfiria eritro-hepática).

Mecanismos da biossíntese do heme

O grupo prostético heme é essencial ao organismo humano, fazendo parte da molécula de hemoglobina e também da mioglobina, dos citocromos mitocondriais e microssomais, da catalase, da peroxidase, da triptofanopirrolase e da óxido nítrico-sintase. O heme participa do
transporte de oxigênio e de elétrons, do metabolismo oxidativo de várias substâncias endógenas e exógenas, da decomposição do peróxido de hidrogênio e peróxidos orgânicos e da oxidação do triptofano. Aproximadamente
85% do heme é produzido no sistema hematopoético (eritropoese) e o restante é produzido quase totalmente no
fígado, no qual a maior parte está incorporada ao citocromo P450 microssomal. Este citocromo tem importante papel biotransformador sobre agentes carcinogênicos,
esteroides, vitaminas, ácidos graxos e prostaglandinas¹.

Na Figura 1, está representado o esquema de formação normal do heme, com suas diversas etapas metabólicas e o tipo de porfiria associado a cada uma das deficiências enzimáticas.

A partir da condensação da glicina com succinilcoenzima A, há a formação do composto 5-aminolevulinato (ALA). Tal reação é catalisada por uma enzima mitocondrial denominada ALA-sintase, que está presente sob duas formas: a forma 1, ubiquitária, e a forma 2, específica das células eritroides. Não existe porfiria associada à anormalidade da ALA-sintase 1, mas mutações na forma 2 estão associadas à anemia sideroblástica congênita ligada ao cromossomo X.

A passagem de ALA a porfobilinogênio (PBG) é catalisada pela enzima ALA de-hidratase, cuja deficiência gera a porfiria denominada deficiência de ALA de-hidratase. Anormalidade da PBG-deaminase leva a porfiria aguda intermitente. A porfiria eritropoética congênita decorre de anormalidade na enzima uroporfirinogênio III-sintase, enquanto a deficiência de uroporfirinogênio III-decarboxilase leva a porfiria cutânea tardia e porfiria hepato-eritropoética. A coproporfiria hereditária decorre de deficiência da enzima coproporfirinogênio III-oxidase, enquanto a porfiria variegata se associa à deficiência da protoporfirinogênio oxidase. Enfim, a protoporfiria eritropoética decorre de anormalidade na ferroquelatase¹. Os defeitos genéticos das porfirias são transmitidos de forma dominante, com exceção da porfiria eritropoética congênita, que tem herança recessiva.

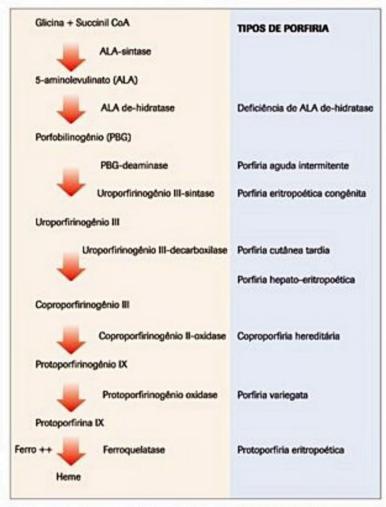


Figura 1. Vias metabólicas do heme e tipos de porfiria.

Classificação

As porfirias costumam ser classificadas como hepáticas ou eritropoéticas, com base no principal local de expressão do defeito enzimático:

- Porfirias hepáticas: porfiria por deficiência da ALA-sintase, porfiria aguda intermitente, coproporfiria hereditária, porfiria variegata, porfiria cutânea tardia e porfiria hepato-eritropoética.
- Porfirias eritropoéticas: porfiria eritropoética congênita (doença de Gunther) e protoporfiria eritropoética.

Outra forma de classificar as porfirias é por suas manifestações clínicas, são elas:

- Porfirias com manifestações cutâneas sem doença neurológica: porfiria eritropoética congênita, protoporfiria eritropoética, porfiria cutânea tardia.
- Porfirias que produzem doença neurológica sem manifestações cutâneas: porfiria aguda intermitente.
- Porfirias com doença cutânea e neurológica: porfiria variegata e coproporfiria hereditária.

Uma terceira maneira de classificar as porfirias é em formas agudas e não agudas, levando em consideração se o paciente apresenta ou não crises neurológicas agudas e com risco de morte:

 Formas agudas: porfiria aguda intermitente, porfiria variegata, coproporfiria hereditária e porfiria por deficiência da ALA de-hidratase. Formas não agudas: porfiria cutânea tardia, protoporfiria eritropoética, porfiria eritropoética congênita (doença de Gunther) e porfiria hepato-eritropoética².

Os aspectos clínicos e genéticos das porfirias agudas e não agudas encontram-se no Quadro 1.

Manifestações clínicas

Manifestações cutâneas

As manifestações cutâneas incluem fotossensibilidade, fragilidade da pele, bolhas, hiperpigmentação, hirsutismo e alopecia. O dano cutâneo nas porfirias é causado pelo aumento da concentração plasmática e cutânea das porfirinas e por sua característica de fotossensibilidade. As porfirinas absorvem luz na faixa entre 400 e 410 nm, se fotoexcitam e liberam energia fluorescente.

Além disso, no ambiente aeróbico dos tecidos, as porfirinas geram ânions superóxidos e outros metabólitos reativos do oxigênio, que são lesivos às células. Pode ocorrer ativação do sistema do complemento pela luz, com liberação de proteases pelos mastócitos da pele. A atividade quimiotática gerada agrava a resposta inflamatória, contribuindo para o desenvolvimento das lesões cutâneas. Do ponto de vista histopatológico as junções dermo--epidérmicas se rompem e levam à fragilidade da pele, formação de vesículas e bolhas, que se rompem facilmente. Hipopigmentação e hiperpigmentação da pele, bem como o hirsutismo, também são observados nas porfirias, mas sua etiopatogenia é ainda obscura.

Nas Figuras 2 a 9 estão representados diferentes aspectos clínicos das porfirias. As imagens são cortesia do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Manifestações neurológicas

As manifestações neurológicas incluem dores em extremidades, costas, tórax, cabeça, pescoço, paresias, paralisia respiratória, sintomas mentais, convulsões e manifestações neuroviscerais como dor abdominal, vômitos e obstipação intestinal.

A etiopatogênese das manifestações neuroviscerais das porfirias permanece ainda obscura. Sabemos que o ALA, que se acumula em decorrência do defeito enzimático, é tóxico ao sistema nervoso, pode alterar a estrutura e a função neurais, agindo como agonista para receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA), inibindo a liberação de neurotransmissores nas junções neuromusculares e nas sinapses de cordões espinais. Outro possível mecanismo sugere que a depleção de heme a níveis críticos depriva oxidações enzimáticas e reações produtoras de energia envolvendo hemoproteínas nos tecidos neurais. Um terceiro mecanismo fisiopatológico sugere que a lesão neurológica esteja associada a níveis tóxicos de triptofano e serotonina. A depleção de heme, por sua vez, altera o catabolismo do triptofano, que é dependente da hemo enzima hepática triptofano-pirrolase.

Porfirias agudas	Gene e locus afetado	Herança	Aspectos importantes
Porfiria aguda intermitente	Porfobilinogênio-deaminase 11q24.1-q24.2	AD	Porfiria aguda mais comum. Sem afecção cutânea Acometimento neurovisceral importante
Porfiria variegata	Protoporfirinogênio oxidase 1q22-23	AD	Acometimento neurovisceral. Pode ter afecção cutânea
Coproporfiria hereditária	Coproporfirinogênio oxidase 3q12	AD	Rara. Acometimento neurovisceral. Pode ter afecção cutânea
Porfiria por deficiência da ALA de-hidratase	ALA de-hidratase 9q34	AR	Muito rara (< 10 casos relatados)
Porfirias não agudas	Gene e locus afetado	Herança	Aspectos importantes
Porfiria cutânea tardia	Uroporfirinogênio III-decarboxilase 1p34	AD	Mais comum das porfirias. Fotossensibilidade, afecção cutânea importante (fragilidade, bolhas, hiperpigmentação, hipertricose facial, alopecia). Hereditária; existe variante adquirida
Protoporfiria eritropoética	Ferroquelatase 18q21.3	AD AR	Em 5% dos casos pode ocorrer grave hepatopatia
Porfiria eritropoética congênita	Uroporfirinogênio III-sintase 10q25.3-q26.3	AR	Curso clínico muito grave. Mutilações. Anemia hemolítica. Hirsutismo, alopecia. Depósito de porfirinas em osso e dente
Porfiria hepato-eritropoética	Uroporfirinogênio III-decarboxilase 1p34	AR	Variante homozigota da porfiria cutânea tardia. Fotossensibilidade muito aumentada



■ Figura 2. Manifestações cutâneas de porfiria. São evidentes as lesões hipocrômicas, hipercrômicas, atróficas e degenerativas em áreas expostas ao sol.



Figura 3. Em maior detalhe, mesmo caso da Figura 2.

Ataques agudos

Os ataques agudos são manifestações frequentes, muitas vezes precipitados por algum fator externo³.

Nas porfirias, as deficiências das enzimas, em geral, são parciais, com atividades enzimáticas de aproximadamente 50% do normal. O nível residual dessas enzimas costuma ser suficiente para manter níveis adequados de síntese hepática do heme, mas, em situações de aumento da demanda, a via metabólica fica prejudicada. Dependendo da altura em que ocorre o defeito enzimático na via metabólica, há acúmulo de substâncias intermediárias que estão na gênese das manifestações clínicas dos ataques agudos das porfirias. Podem precipitar ataques agudos por aumento da demanda da síntese do heme:

- Algumas drogas, como barbituratos, hidantoínas, rifampicina, progesterona e álcool.
 - Jejum prolongado.
 - Doenças intercorrentes (p. ex., infecções) e estresse.

É provável que as manifestações neurológicas observadas nos ataques agudos sejam decorrentes do acúmulo de precursores porfirínicos e não da falta de heme nos nervos e músculos³.

As manifestações clínicas das porfirias agudas são raras antes da puberdade, evidenciando o papel dos hormônios (principalmente a progesterona) na gênese das crises.

As manifestações clínicas mais comuns durante os ataques agudos incluem dor abdominal em cólica (frequentemente no hipogástrio, com duração de horas a dias), obstipação intestinal, taquicardia e hipertensão ar-



Figura 4. Escoriações, lesões hipocrômicas, hipercrômicas e bolhas em áreas expostas ao sol.

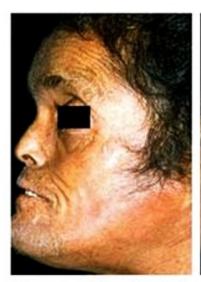




Figura 7. Porfiria cutânea tardia, evidenciando lesões cutâneas crônicas associadas à acentuada fotossensibilidade em áreas expostas à luz solar.



Figura 5. Lesões cutâneas em área exposta ao sol e hirsutismo em criança com porfiria cutânea tardia.

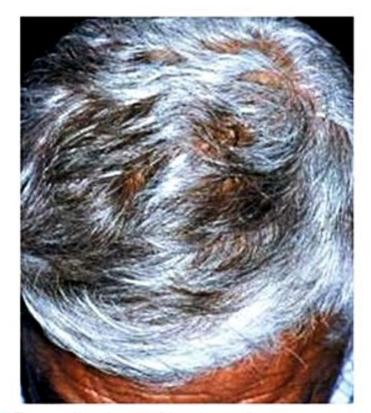


Figura 8. Alopecia em porfiria cutânea tardia.



Figura 6. Lesão cutânea em orelha e evidente hirsutismo facial em paciente com porfiria cutânea tardia.

terial, sugestivos de um estado simpatomimético. Sintomas neurológicos incluem neuropatia periférica, predominantemente motora. Sinais neuropsiquiátricos como ansiedade, depressão, insônia, alucinação e paranóia, além de convulsões e coma, estão presentes. A paralisia progressiva de músculos respiratórios e paralisia bulbar podem levar ao óbito. Outras causas de óbito são as arritmias cardíacas e as pneumonias. Um achado laboratorial comum é a hiponatremia, relacionada à excessiva secreção de hormônio antidiurético, que pode ser agravada por iatrogenia (reposição de soluções de glicose sem reposição adequada de eletrólitos)³.



Figura 9. Impregnação dentária por heme (eritrodontia) em criança com porfiria.

Diagnóstico

Tendo em vista a gravidade e a potencial letalidade das porfirias, deve-se considerar a possibilidade diagnóstica ao se defrontar com pacientes com sinais e sintomas compatíveis, em geral em situações de atendimento de urgência. A rapidez do diagnóstico é de suma importância para a instituição de medidas terapêuticas. Na anamnese, é muito importante pesquisar história pregressa de crises semelhantes sem etiologia definida, bem como his-

tória de laparotomias "brancas" por dores abdominais sugestivas de abdome agudo. Em mulheres, podem ocorrer crises repetidas em associação com fases do ciclo menstrual. Fatores predisponentes incluem jejum prolongado, estresse, infecções e excesso de álcool.

A Figura 10 representa um fluxograma para o diagnóstico das formas mais comuns de porfirias. O teste laboratorial que estabelece o diagnóstico de porfiria é o aumento de PBG na urina em amostra isolada, fresca e sem adição de conservantes. Os valores em geral estão bastante elevados, variando de 20 a 200 mg, enquanto que, para um controle normal os valores ficam entre 0 e 4 mg. Após a determinação do aumento do PBG urinário, parte-se para a tentativa de esclarecer qual o tipo de porfiria presente. Para tal pesquisa estão indicados a mensuração da porfobilinogênio deaminase eritrocitária (diminuída na porfiria aguda intermitente e normal na coproporfiria hereditária e na porfiria variegata) e os níveis de porfirinas urinárias, fecais e plasmáticas. Na porfiria aguda intermitente, ocorre aumento principalmente da uroporfirina na urina, com as porfirinas fecais e plasmáticas normais ou pouco aumentadas. Na coproporfiria hereditária, há aumento da coproporfirina urinária e da coproporfirina fecal e geralmente níveis normais de porfirinas plasmáticas. Na porfiria variegata, também há aumento da coproporfirina urinária, aumento da coproporfirina e da protoporfirina fecais, mas os níveis de porfirinas plasmáticas são gravemente aumentados. Para o diagnóstico da deficiência da ALA de-hidratase, na qual

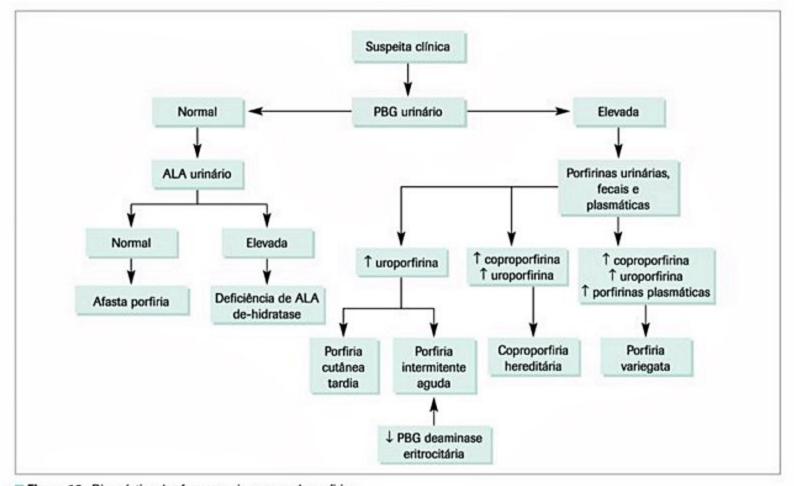


Figura 10. Diagnóstico das formas mais comuns de porfiria. P8G: porfobilinogênio; ALA: ácido delta-aminolevulínico.

PBG é normal ou somente pouco aumentado, é preciso medir a ALA urinária. Outros achados incluem aumento da zinco protoporfirina eritrocitária, que sugere o diagnóstico de protoporfiria eritropoética e acentuada deficiência da atividade da enzima ALA de-hidratase eritrocitária que caracteriza a porfiria por deficiência dessa enzima².

A análise molecular para a identificação da mutação gênica pode ser útil na pesquisa e na orientação de familiares de pacientes sintomáticos^{4,5}.

Tratamento

Porfirias não agudas

O tratamento das porfirias não agudas inclui fotoproteção, que deve ser feita com o uso de protetores solares e vestimentas apropriadas (roupas mais fechadas e com mangas compridas etc.). Evitar exposição à luz solar, lembrando que vidros comuns de janelas, por exemplo, não oferecem proteção. Evitar traumas cutâneos, uso de álcool e de terapia estrogênica. Na porfiria cutânea tardia, na qual existe associação com hemocromatose, diabetes mellitus e infecção pelo vírus da hepatite C, é benéfica a depleção dos estoques de ferro. Recomenda-se, nesses casos, a flebotomia, com a retirada de 400 a 500 mL de sangue a cada 15 dias por 3 a 6 meses. Cloroquina em doses baixas (125 mg 2 vezes/semana por 6 a 2 meses) pode ser usada com o objetivo de facilitar a eliminação das porfirinas. Na porfiria eritropoética congênita e na porfiria hepatoeritropoética, é recomendada a mudança de ritmo dia/ noite. Na porfiria eritropoética congênita, pode-se indicar esplenectomia, com o objetivo de diminuir a hemólise e a plaquetopenia. O transplante de medula óssea também pode ser indicado nos casos graves⁷.

Porfirias agudas

O tratamento das porfirias agudas inclui a remoção de fatores precipitantes, como álcool, drogas, toxinas etc. A suplementação nutricional com pelo menos 300 g de glicose/dia é de grande valor, pois a glicose suprime a atividade da ALA-sintase 1. Deve ser dada preferencialmente por via endovenosa. Suplementação de sódio pode ser necessária, em vista da acentuada hiponatremia comum durante as crises da porfiria. O controle eletrolítico frequente é necessário. Hipomagnesemia pode ocorrer e, junto à hiponatremia, deve ser tratada sem demora. O tratamento adequado da dor pode ser feito com derivados opioides, e as manifestações digestivas, como náuseas e vômitos, com promazina, clorpromazina ou trifupromazina. A vigilância do estado clínico neurológico, particularmente da respiração, é muito importante, podendo haver necessidade de transferência para unidades de terapia intensiva para controle respiratório adequado. Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem ser utilizados com cuidado, para tratar os achados simpatomiméticos, taquicardia e hipertensão arterial^{2,3}.

A administração intravenosa de heminas (nome genérico) é o tratamento de escolha para vários casos que necessitam de internação hospitalar para tratamento de crises agudas e deve ser administrado o mais rápido possível na dose de 3 a 4 mg/kg/dia por 3 a 5 dias (nem sempre é fácil obter o produto). Hematina liofilizada pode ser reconstituída com albumina humana para aumentar a estabilidade e evitar efeitos adversos sobre a coagulação e a flebite, que são muito frequentes. O uso de heme arginato na dose de 3 mg/kg, 1 vez ao dia, em infusão rápida, por 4 dias consecutivos, pode ser de valia, se disponível (causa menos flebite). O tratamento clínico deve ser acompanhado, do ponto de vista laboratorial, pela dosagem diária, se possível, da excreção de porfirinas urinárias³.

Pacientes graves, com quadro de múltiplos ataques agudos, podem cursar com piora da qualidade de vida. Dificuldade de acesso venoso secundária a flebites pelo uso frequente de infusão de heminas também é um agravante nesses casos. Uma opção terapêutica para os pacientes é o transplante de fígado, que teria indicação na protoporfiria eritropoética, em que ocorre grande produção de protoporfirinas na medula óssea, que, por serem hepatotóxicas, com o tempo causam progressiva colestase e cirrose. Outros tipos de porfiria também podem, eventualmente, ser beneficiados com o transplante hepático⁷.

Considerações finais

As porfirias são doenças metabólicas raras que resultam de mutações nas enzimas implicadas da biossíntese do heme. Cada porfiria é causada pela deficiência de uma enzima específica.

Os sintomas das porfirias estão relacionados ao acúmulo dos compostos intermediários da síntese do heme nos tecidos. Tais compostos incluem o porfobilinogênio, as porfirinas e seus precursores ácido delta-aminolevulínico (ALA) e porfobilinogênio.

As porfirias, com base no principal local de expressão do defeito enzimático, podem ser classificadas como hepáticas ou eritropoéticas.

Do ponto de vista clínico podem ser classificadas em formas agudas e não agudas e também apresentam comprometimento cutâneo, neurosviceral ou ambos.

As manifestações cutâneas incluem fotossensibilidade, fragilidade, bolhas, hiperpigmentação, hipertricose facial e alopecia.

Manifestações neuroviscerais incluem hepatopatia e alterações neurológicas muitas vezes sob a forma de crises, com dor abdominal, obstipação intestinal, taquicardia, hipertensão arterial, insônia, depressão, convulsões e coma. Paralisia de músculos respiratórios pode ocorrer, com risco de morte.

O diagnóstico laboratorial se baseia no aumento de porfobilinogênio na urina e outros testes diagnósticos incluem a mensuração da enzima porfobilinogênio deaminase eritrocitária e os níveis de porfirinas urinárias, fecais e plasmáticas. Análise molecular para a identificação da mutação gênica pode ser útil na pesquisa e na orientação de familiares de pacientes.

As porfirias não agudas são tratadas com proteção solar, depleção dos estoques de ferro e cloroquina em alguns casos. Esplenectomia e transplante de medula óssea podem também ser indicados dependendo da gravidade clínica.

As porfirias agudas são tratadas com o afastamento de fatores precipitantes (álcool, drogas, toxinas), correção dos distúrbios metabólicos (hiponatremia, hipomagnesemia), infusão endovenosa de heminas. Nos casos de crises de grande gravidade e recidivantes, o transplante hepático pode ser indicado.

Referências bibliográficas

- Sassa S. The hematologic aspects of porphiria. In: Williams-Hematology. 7.ed. McGraw-Hill Medical; 2006. p. 803-22.
- Poblete-Gutierrez P, Wiederholt T, Merk HF, Frank J.The porphyrias: clinical presentation, diagnosis and treatment. Eur J Dermatol. 2006;16(3):230-40.
- Bonkovsky HL. Neurovisceral porphyrias: what a hematologist needs know. American Society of Hematology, Educational Program; 2005. p. 24-30.
- Sassa S. Modern diagnosis and management of the porphyrias. Br J Haematol. 2006;135(3):281-92.
- Kauppinen R. Porphyrias. Lancet. 2005;365(9455):241-52.
- Köstler E, Wollina U. Therapy of porphyria cutanea tarda. Expert Opin Pharmacother. 2005;6(3):377-83.
- Seth AK, Badminton MN, Mirza D, Russel S, Elias E. Liver transplantation for porphyria: who, when, and how? Liver Transpl. 2007;13(9):1219-27.
- Singal AK, Parker C, Bowden C, Thapar M, Liu L, McGuire B. Liver Transplantation in the Management of Porfiria. Hepatology. 2014;60(3): 1082-1089.
- Besur S, Hou W, Schmeltzer P, Bonkovsky. Clinically important features of porphyrin and heme metabolism and the porphyrias. Metabolites. 2014, 4, 977-1006.

Distúrbios da Hemostasia Primária: Alterações da Parede Vascular e das Plaquetas

Erica Okazaki
Jorge David Aivazoglou Carneiro
Audrey Kruse Zeinad Valim
Paula Ribeiro Villaça
Elbio Antonio D'Amico

SUMÁRIO

Introdução e definições, 116

Alterações da parede vascular, 116

Alterações das plaquetas relacionadas ao número, 116

Pseudoplaquetopenia, 116

Abordagem do paciente com plaquetopenia, 118

Diagnóstico diferencial e tratamento das plaquetopenias, 119

Diagnóstico e exames complementares, 122

Tratamento, 122

Alterações das plaquetas relacionadas à função (plaquetopatia), 129

Abordagem do paciente com plaquetopatia, 129

Tratamento das disfunções plaquetárias hereditárias, 134

Tratamento das disfunções plaquetárias adquiridas, 134

Considerações finais, 134

Referências bibliográficas, 135

Introdução e definições

A hemostasia é o conjunto de mecanismos que fazem com que o sangue permaneça no estado líquido no interior dos vasos, e frente a uma lesão vascular, forme um tampão hemostático que será removido após a reparação tecidual. Apesar de esses mecanismos ocorrerem de forma sinérgica, a hemostasia pode ser classificada didaticamente em primária, secundária e fibrinólise. A parede vascular/endotélio e as plaquetas fazem parte da hemostasia primária, já a hemostasia secundária envolve o sistema de coagulação, e o sistema fibrinolítico, a fibrinólise¹.

As plaquetas (Figura 1), que desempenham papel fundamental na hemostasia, são fragmentos celulares derivados de megacariócitos, grandes células multinucleadas situadas na medula óssea. A sobrevida no sangue periférico é de 7 a 10 dias. Estima-se que de 2 mil a 5 mil novas plaquetas sejam produzidas por cada megacariócito, e quando ocorre um estímulo induzido pela redução do número de plaquetas, em 24 a 48 horas é observado aumento na produção. Em condições fisiológicas, o pool plaquetário é distribuído em dois compartimentos: dois terços no sangue periférico e um terço no baço. Os distúrbios da hemostasia que envolvem as plaquetas podem estar relacionados ao número (plaquetopenia) ou à função.

Alterações da parede vascular

Alterações na integridade ou na estrutura da parede vascular podem levar a manifestações hemorrágicas, cujos sinais e sintomas podem muitas vezes parecer indistiguíveis daqueles decorrentes de alterações plaquetárias. Determinar se a lesão é palpável ou não é o primeiro passo para se avaliar uma lesão purpúrica. O próximo passo é avaliar a presença ou não de sinais inflamatórios, que vão sugerir vasculite ou doença de depósito de imunocomplexo.

As púrpuras vasculares constituem um grupo heterogêneo de doenças que se caracterizam pelo extravasamento de sangue dos vasos sanguíneos na pele e ocasionalmente, nas mucosas. Geralmente, o sangramento ocorre sem alteração plaquetária ou dos exames da coagulação. Esse sangramento decorre da disfunção da parede do vaso e pode estar relacionado a diversos fatores (Quadro 1).

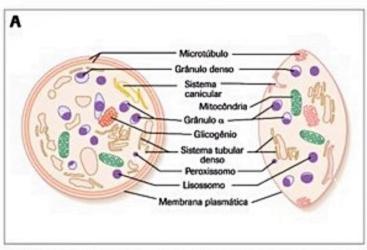
Alterações das plaquetas relacionadas ao número

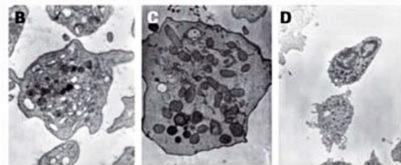
A plaquetopenia é definida como a redução na contagem plaquetária para valores inferiores a 150 x 10° plaquetas/L. Existem três mecanismos básicos responsáveis pela ocorrência: diminuição de produção, aumento de destruição ou alteração da distribuição.

Diante de um paciente com plaquetopenia, é necessária a confirmação por plaquetometria, já que, em alguns indivíduos, pode ser secundária à pseudoplaquetopenia, ou plaquetopenia espúria.

Pseudoplaquetopenia

A pseudoplaquetopenia ou plaquetopenia espúria é uma condição não patológica na qual a contagem de plaquetas está falsamente reduzida em contadores automáticos. Pode ser reconhecida por meio da análise das plaquetas na distensão de sangue periférico (Figura 2).





■ Figura 1. (A) Representação da ultraestrutura em microscopia eletrônica da plaqueta. (B) Plaqueta normal (aumento: × 50.000). (C) Plaqueta na doença de estoque dos grânulos plaquetários, verifica-se aumento relativo do número de mitocôndrias como consequência da redução do número de grânulos plaquetários (aumento: × 30.000). (D) Plaqueta gigante na SBS ao lado de um neutrófilo (aumento: × 10.000).

Quadro 1. Alterações vasculares associadas com sangramento

Congênitas

Telangiectasia hemorrágica hereditária (THH)

Doenças do tecido conjuntivo: síndrome de Ehlers-Danlos, osteogenesis imperfecta, pseudoxantoma elasticum e síndrome de Marfan

Alterações adquiridas que afetam a função hemostática vascular

Alterações do tecido conjuntivo: escorbuto, excesso de corticosteroide, púrpura senil e púrpura simplex

Associadas com paraproteínas: amiloidose, crioglobulinemia e criofibrinogenemia

Associadas com trauma dos vasos sanguíneos: púrpura factícia, púrpura psicogênica, relacionadas a drogas, infecções e neoplasias, embólicas e trombóticas, e púrpura de Henoch-Schönlein (PHS)

É causada, na maioria dos casos, por autoanticorpos naturais contra o complexo GPIIb/IIIa, exposto in vitro na superfície plaquetária pelo anticoagulante ácido tetra-acético etilenodiamina (EDTA), levando à aglutinação plaquetária secundária à ligação destes autoanticorpos. Esses agregados podem ser interpretados pelo contador automático como leucócitos, levando à falsa impressão de plaquetopenia. Vários estudos demonstram a incidência entre 0,09 e 0,21%², o que corresponde a aproximadamente 1

em cada mil exames (hemograma). Uma estratégia para a obtenção da plaquetometria real é a coleta da amostra em tubo com um anticoagulante alternativo, como a heparina ou o citrato de sódio. A manutenção da amostra em temperatura de 37° C também pode reduzir a formação de agregados de plaquetas em alguns casos³. A pseudoplaquetopenia também pode ser secundária à presença de plaquetas gigantes, observadas em algumas trombocitopenias hereditárias e de macroplaquetas (Figuras 3 e 4).

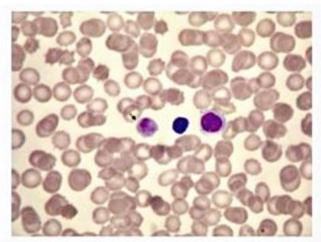


Figura 3. Plaqueta gigante à esquerda do linfócito.

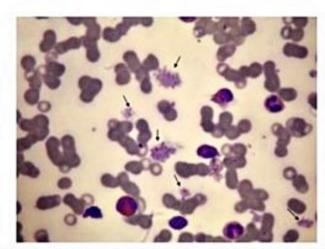


Figura 2. Plaquetas aglutinadas em distensão de sangue periférico.

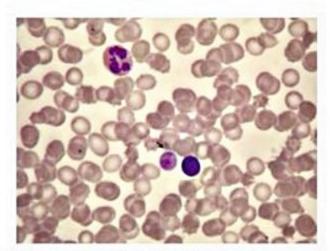


Figura 4. Macroplaqueta ao lado de um linfócito.

O satelitismo plaquetário é outro exemplo de pseudoplaquetopenia. Mais raro (1/10.000), é causado por anticorpos IgG contra GPIIb-IIIa, que reagem simultaneamente com o receptor III leucocitário (FcgamaIII), formando uma imagem característica de roseta – as plaquetas se localizam ao redor da superfície dos neutrófilos ou monócitos^{2,3} (Figura 5).

Após a exclusão de plaquetopenia espúria, didaticamente parte-se para a avaliação das outras causas, como sugere o Figura 6.

Abordagem do paciente com plaquetopenia

Anamnese e exame físico

Dados da anamnese e do exame físico são fundamentais na avaliação do paciente com trombocitopenia, pois podem direcionar o raciocínio para o diagnóstico etiológico. A avaliação clínica deve abordar:

- Manifestações hemorrágicas.
- Localização e gravidade do sangramento.
- Sintomas sistêmicos que sugiram causas secundárias (neoplasias, colagenoses, infecções).
 - Esplenomegalia.
 - Uso de medicações e álcool.
 - História familiar de plaquetopenia e sangramentos.
 - Histórico transfusional.
 - Fatores de risco para infecção por HIV e hepatites.
- Antecedentes de neoplasias hematológicas e não hematológicas.

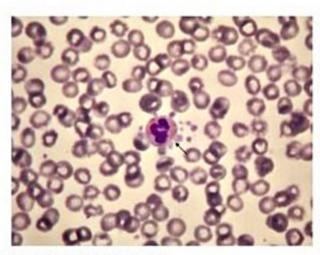


Figura 5. Satelitismo plaquetário.

Muitos pacientes com plaquetopenia podem ser assintomáticos, e a alteração laboratorial pode representar apenas um achado após uma avaliação de rotina. Em geral, indivíduos com plaquetometria superior a 50 x 10°/L não apresentam manifestações hemorrágicas espontâneas³.

Os fenômenos hemorrágicos característicos na trombocitopenia ocorrem em território cutâneo-mucoso, diferentemente de pacientes com distúrbios da coagulação, que cursam com sangramentos profundos (músculos e articulações). Assim, observam-se púrpuras e petéquias, equimoses superficiais, menorragia e metrorragia, epistaxes e, mais raramente, sangramento do trato gastrintestinal³ (Quadro 2).

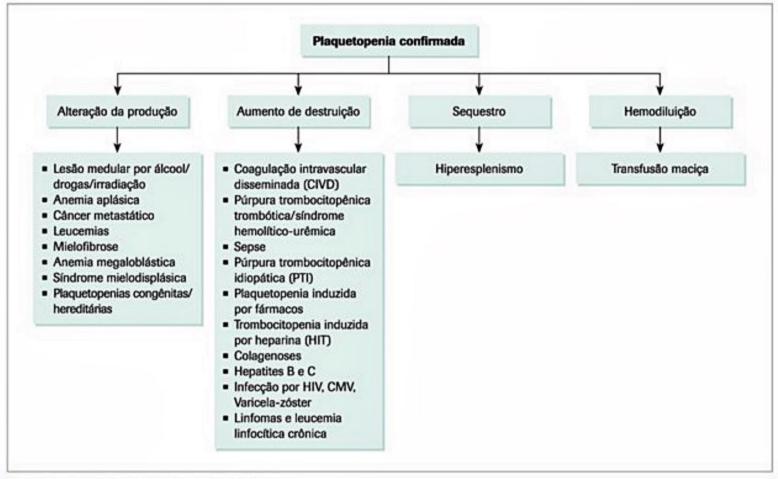


Figura 6. Avaliação de plaquetopenia confirmada.

Plaquetopenias	Coagulopatias
Hemorragia cutâneo-mucosa	Hemorragia profunda
Início de sangramento imediato	Início de sangramento tardio
Petéquias	Hematomas
Púrpura	Sangramentos articulares
Equimoses	Sangramento em cavidade abdominal
Epistaxe	
Menorragia/metrorragia	

Investigação laboratorial

O diagnóstico laboratorial inicia-se com a contagem plaquetária automatizada e a confirmação posterior por meio da contagem manual de plaquetas em amostras com EDTA e citrato de sódio. É importante a realização da distensão de sangue periférico para a exclusão de pseudoplaquetopenia, além da análise da morfologia plaquetária e dos outros componentes celulares do sangue (Quadro 3).

O exame da medula óssea é útil na avaliação da plaquetopoese, já que pode revelar alterações no número e na morfologia dos megacariócitos.

Outros testes laboratoriais podem auxiliar no diagnóstico da etiologia da plaquetopenia, como a análise do coagulograma na suspeita de coagulação intravascular disseminada (CIVD), sorologias para HIV e hepatites B e C (HCV e HBV), assim como a análise de autoanticorpos na suspeita de plaquetopenias secundárias a colagenoses (Quadro 4).

Diagnóstico diferencial e tratamento das plaquetopenias

Plaquetopenias congênitas

As plaquetopenias congênitas são patologias muito raras e de difícil diagnóstico. São decorrentes de anorma-

Alteração	Patologias
Plaquetas agregadas	Pseudoplaquetopenia
Plaqueta gigante	Plaquetopatias (síndrome de Bernard-Soulier)
Macroplaquetas	PTI em recuperação, plaquetopatias
Esquizócitos	PTT, SHU, CIVD
Linfócitos atípicos	Infecção viral
Blastos	Leucemias agudas
Leucocitose com desvio escalonado	Infecção, doenças mieloproliferativas/LMC
Reação leucoeritroblástica	Mielofibrose
Corpúsculos de Döhle	Infecção, sepse
Hemácias em rouleaux	Mieloma múltiplo
Sombras nucleares	Linfoproliferações crônicas/LLC

Exames laboratoriais	Finalidade/patologias
Hemograma completo	Avaliação geral das três séries hematopoéticas
Contagem manual de plaquetas	Confirmar a contagem plaquetária automatizada
Hemocultura	Confirmar infecção, bacteremia e fungemia
Aspirado de medula óssea/biópsia de medula óssea	Avaliar mecanismo fisiopatológico, descartar doença medular primária
Tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial, tempo de trombina, fibrinogênio e D-dímero	Descartar CIVD
FAN	Descartar doenças autoimunes
Teste da antiglobulina direta (Coombs direto)	Descartar anemia hemolítica autoimune
	Síndrome de Evans, linfoproliferações crônicas/LLC
Anticorpo anticardiolipina e anticoagulante lúpico	SAF
Sorologias para doenças infecciosas	HIV, hepatites C e B, CMV

lidades na maturação dos megacariócitos. Nesses casos, cuja massa está aumentada, com formação diminuída de plaquetas, configurando a trombopoese ineficaz⁴.

As plaquetopenias congênitas podem ser agrupadas de diferentes modos: por dimensão plaquetária, de acordo com o padrão de herança genética, entre outros (Quadro 5). A importância do diagnóstico é fundamental para a terapêutica apropriada, já que muitos casos são tratados equivocadamente como trombocitopenia imune primária (PTI), com corticosteroides e esplenectomia⁵, muitas vezes adicionando morbidade proveniente de terapêutica inadequada.

Plaquetopenias adquiridas

Na prática clínica, as plaquetopenias são secundárias, na maioria dos casos, a causas adquiridas, e a PTI é a principal representante deste grupo.

As plaquetopenias adquiridas podem ser classificadas de acordo com o mecanismo fisiopatológico:

- Redução de produção.
- Aumento de destruição (imunológica primária e secundária; não imunológica).
- Alteração de distribuição de plaquetas (sequestro e hemodiluição).

Redução de produção

A redução na produção de plaquetas está associada a:

- Lesões das células da linhagem megacariocitária e precursores, como os danos provocados por drogas mielossupressoras, irradiação e anemia aplástica.
- Trombopoese ineficaz, como aquela decorrente de deficiência de substrato para a hematopoese (deficiência de vitamina B12 ou folato), ou consequente à síndrome mielodisplásica (doença clonal de stem cell).
- Infiltração da medula óssea por neoplasias hematológicas, como as leucemias, os linfomas, o mieloma múltiplo e as doenças mieloproliferativas, e por tumores sólidos metastáticos, que substituem o tecido hematopoético normal. A infiltração da medula óssea representa uma importante causa de plaquetopenia, já que algumas vezes é o achado inicial que levará ao diagnóstico⁴ e ao tratamento adequados.

Aumento de destruição

Causas não imunológicas

Coagulação intravascular disseminada (CIVD): é uma síndrome caracterizada por excessiva geração de trombina, que ativa a coagulação de maneira patológica, levando ao consumo de fatores da coagulação, e promove ativação de plaquetas, e a expressão clínica varia, podendo se manifestar por somente anormalidades laboratoriais ou em combinação com complicações hemorrágicas e trombóticas³.

Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT): é uma patologia rara, caracterizada por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, de causa não elucidada, e sintomas associados, que podem ou não estar presentes: febre, comprometimento neurológico variável (desde sintomas inespecíficos como cefaleia, confusão e fadiga até crises convulsivas) e comprometimento renal. A fisiopatologia implicada na PTT idiopática envolve a inibição, por autoanticorpos, da atividade de uma metaloprotease – a disintegrin and metalloprotease thrombospondin (ADAMTS 13), responsável pela clivagem dos multímeros do fator de von Willebrand. Laboratorialmente, a PTT é caracterizada por trombocitopenia, geralmente inferior a 100 × 109/L, anemia hemolítica microangiopática (com esquizócitos na análise morfológica do sangue periférico) com Coombs negativo, DHL elevado e coagulograma normal.

Na PTT, a fragmentação eritrocitária (esquizócitos) é mecânica e ocorre após colisão com trombos plaquetários e depósitos de fibrina presentes nas arteríolas e capilares do órgão afetado. A mortalidade em pacientes não tratados pode atingir 90%, refletindo a importância do diagnóstico e do tratamento precoces. A plasmaférese representa uma ferramenta importante do arsenal terapêutico, já que elevou a sobrevida dos indivíduos acometidos a níveis superiores a 80%. A eficácia é decorrente da remoção de autoanticorpos patogênicos e reposição paralela da protease ADAMTS 13, restaurando a regulação normal da adesão plaquetária dependente do fator de von Willebrand. A transfusão de plaquetas pode piorar o quadro clínico, devendo ser evitada, exceto em casos de hemorragias graves. A PTT secundária pode estar associada a algumas condições, como infecções, alguns tipos de câncer, transplante de medula óssea,

Plaquetas pequenas (< 7 fL)	Plaquetas tamanho normal (7 a 11 fL)	Plaquetas gigantes ou macroplaquetas (> 11 fL)
Sindrome de Wiskott-Aldrich (X)	Trombocitopenia amegacariocítica congênita (AR)	Síndromes relacionadas ao gene MYH9 (AD)
Plaquetopenia ligada ao X (X)	Trombocitopenia com ausência de rádio (AR)	Trombocitopenia do mediterrâneo (AD)
	Distúrbio de plaqueta familiar associado à neoplasia mieloide (AD)	Síndrome de Bernard-Soulier (AR)
		Síndrome da plaqueta cinzenta (AD)
		Trombocitopenia Paris-Trosseau (AD)
		Mutação GATA1 (X)
		Síndrome DiGeorge/velocardiofacial (AD)

transplante de órgãos sólidos, quimioterapia e drogas. O mecanismo fisiopatológico não é muito conhecido, e a deficiência da ADAMTS 13 é rara. O tratamento e o prognóstico são dependentes da patologia de base⁶.

Síndrome hemolítico-urêmica: Aspectos clínicos da SHU e da PTT muitas vezes se sobrepõem. No entanto, na SHU, a deficiência de ADAMTS 13 é rara, e a fisiopatologia parece estar associada à lesão endotelial pela toxina Shiga produzida pela E. coli. Tem maior prevalência em crianças com menos de 5 anos, e rara em adultos. Diferentemente da PTT, observam-se insuficiência renal e oligúria com necessidade frequente de diálise, além de dor abdominal e diarreia sanguinolenta em alguns casos. A doença é autolimitada, e a insuficiência renal geralmente se resolve em 2 a 3 semanas, mas alguns pacientes podem levar meses para a normalização da função renal. A mortalidade foi reduzida para menos de 5% após a introdução do tratamento de suporte apropriado. Apesar dos resultados favoráveis iniciais, muitas crianças desenvolvem insuficiência renal crônica. Estudos randomizados não demonstraram eficácia da plasmaférese na SHU^{6,7}.

Sepse: Pacientes com sepse podem apresentar graus variáveis de plaquetopenia, geralmente secundária a múltiplos fatores causais, como CIVD, supressão medular, medicações e destruição imune inespecífica. O tratamento consiste na correção da causa da sepse e terapia de suporte.

Causas imunológicas

Trombocitopenia imune primária (PTI)

Introdução e definições

A PTI, no passado denominada púrpura trombocitopênica idiopática, é uma patologia que se caracteriza pela ocorrência de plaquetopenia isolada, frequentemente observada na forma crônica ou recorrente em adultos. Em crianças, o quadro tende a ser agudo e autolimitado e muitas vezes é decorrente de um evento infeccioso.

O Consenso Internacional de PTI de 20108 e as diretrizes da Sociedade Americana de Hematologia revisadas para PTI em 20119 sugerem que o termo "púrpura trombocitopênica idiopática" seja modificado para "trombocitopenia imune primária", uma vez que a maioria dos casos não apresenta púrpura ao diagnóstico.

Os sinais clínicos da PTI são consequência da destruição plaquetária prematura, e a gravidade é reflexo do equilíbrio entre a produção plaquetária pelos megacariócitos e a remoção, por meio do sistema retículo endotelial, de plaquetas ligadas a autoanticorpos. A hemostasia, portanto, é prejudicada na fase inicial (hemostasia primária), e os indivíduos acometidos podem desenvolver sangramentos cutâneo-mucosos (epistaxe, gengivorragia, hipermenorragia).

Dados epidemiológicos

Com a disponibilidade atual dos contadores automáticos das células sanguíneas, a plaquetopenia tem sido cada vez mais detectada, já que o hemograma é solicitado quase universalmente na prática médica. E assim, a PTI, causa importante de plaquetopenia, está sendo diagnosticada em número crescente de indivíduos assintomáticos¹⁰.

A incidência anual varia de acordo com a população estudada, os valores de plaquetopenia e a sintomatologia. Conforme um estudo dinamarquês em adultos11, que analisou indivíduos com plaquetopenia inferior a 50 x 10⁹/L, foi observada a incidência de 32 casos novos/milhão de habitantes/ano entre 1973 e 1995. Em outra análise, a incidência em adultos foi de 16 a 38 novos casos/milhão de habitantes/ano12. No entanto, esses valores são referentes apenas a pacientes sintomáticos. Se os indivíduos encontrados incidentalmente por meio da mensuração rotineira de plaquetas forem considerados, a incidência anual pode atingir 55 casos/milhão de habitantes/ano¹³. No Serviço de Hematologia do HCFMUSP, a PTI confirmada representa 7,49% (202) do total de 2.696 pacientes acompanhados ambulatorialmente para investigação e/ou acompanhamento de distúrbios de hemostasia.

Etiologia e fisiopatologia

Classicamente, do ponto de vista fisiopatológico, a PTI é secundária à remoção prematura de plaquetas sensibilizadas por autoanticorpos pelo sistema reticuloendotelial. Entretanto, estudos mais recentes demonstram que a etiologia da PTI não é claramente conhecida¹³.

A patogênese parece estar associada à destruição plaquetária e/ou à inibição da produção plaquetária via anticorpos específicos¹³. Medidas de ligação de anticorpos a glicoproteínas específicas de membrana detectam anticorpos em alguns pacientes com PTI, primariamente com especificidade para a GP IIb/IIIa e/ou GP Ib/IX¹⁰. Todavia, esses anticorpos não são demonstráveis em todos os pacientes, e testes para anticorpos antiplaquetários não parecem ser importantes para o diagnóstico e o manejo clínico desses indivíduos^{10,13}.

Em dois estudos com o objetivo de correlacionar os testes de anticorpos plaquetários e o diagnóstico clínico, a PTI não pôde ser diferenciada de plaquetopenia gestacional ou de trombocitopenias com uma etiologia alternativa¹⁰. A citotoxicidade mediada por células T, um mecanismo alternativo, tem sido postulada para pacientes sem autoanticorpos demonstráveis¹⁴.

Mais recentemente, um novo mecanismo fisiopatológico tem sido descrito em PTI. Alguns estudos de cinética plaquetária demonstraram que muitos pacientes apresentam produção plaquetária reduzida ou normal, ao contrário do que se imaginava inicialmente (produção plaquetária elevada)^{10,15}. Os níveis séricos de trombopoetina estão normais ou reduzidos em pacientes com PTI, em razão da ligação aos megacariócitos medulares (em número normal ou aumentado). Portanto, uma produção plaquetária ineficaz tem sido sugerida, provavelmente pelo efeito de anticorpos plaquetários nos megacariócitos e seus precursores^{10,15}.

Quadro clínico

História clínica e exame físico

Existe uma variabilidade significativa na apresentação clínica de PTI. O início do quadro pode ser abrupto e agudo ou insidioso. De maneira similar, o sangramento em pacientes sintomáticos pode variar de grave a apenas petéquias e equimoses espontâneas. A rotina laboratorial após a introdução de contadores automáticos resultou na descoberta de indivíduos assintomáticos com plaquetopenia, ampliando o espectro clínico da PTI.

As manifestações clínicas de plaquetopenia são aquelas características de alteração da hemostasia primária, portanto, os pacientes apresentam-se com acometimento cutâneo-mucoso prevalente. Os sinais típicos são petéquias (principalmente em membros inferiores [MMII]) e equimoses espontâneas. Os sintomas de epistaxe, gengivorragia e hipermenorragia ou metrorragia são comuns, enquanto sangramento de TGI, hemorragia conjuntival e hematúria macroscópica são mais raros. Na PTI não há evidência de outros sinais e sintomas de acometimento sistêmico. O sangramento intracraniano, complicação temida e potencialmente fatal, é tão raro que não existem dados consistentes da frequência¹³.

Atualmente, 30 a 40% dos pacientes adultos com PTI são assintomáticos¹⁰, com diagnóstico somente após a observação incidental de plaquetopenia ao hemograma. As manifestações clínicas ocorrem habitualmente naqueles indivíduos com contagem plaquetária inferior a 30x10⁹/L, sendo mais evidentes e graves em níveis plaquetários inferiores a 10 x 10⁹/L¹⁶, ou quando há redução abrupta da plaquetometria. Isso ocorre porque as plaquetas circulantes nos pacientes com PTI são mais jovens e com maior poder hemostático¹³. As manifestações clínicas nesses indivíduos são menos graves quando comparadas a pacientes com plaquetopenia equivalente, porém com etiologia alternativa, como aquelas secundárias à insuficiência medular (p. ex., na aplasia de medula óssea idiopática ou induzida por quimioterapia)¹³.

As manifestações clínicas de trombocitopenia também variam de acordo com a idade do paciente. Os mais idosos apresentam manifestações de sangramento mais graves com níveis plaquetários similares a indivíduos mais jovens¹⁰, como sangramento de TGI e em sistema nervoso central.

Diagnóstico e exames complementares

Não existe um teste padrão de referência que estabeleça o diagnóstico de PTI^{13,16}. A trombocitopenia isolada é a alteração essencial. O diagnóstico é confirmado após a exclusão de outras causas de plaquetopenia, e fundamentado em história clínica e exame físico detalhados, e na análise integral do hemograma e da distensão do sangue periférico. Essa avaliação não deve demonstrar alterações que sugiram outras etiologias. Outros estudos diagnósticos geralmente não são necessários na avaliação de rotina de pacientes com PTI (Figura 7).

Os únicos testes recomendáveis para os pacientes com suspeita clínica de PTI são 10,13,16:

- Testes para HIV e HCV em pacientes com fatores de risco associados.
- Teste de função tireoidiana para exclusão de hipertireoidismo e/ou hipotireoidismo não manifestados clinicamente, previamente à esplenectomia eletiva.

Mielograma em pacientes com mais de 60 anos, para descartar síndrome mielodisplásica. Também deve ser realizado em pacientes não responsivos à terapia e previamente à esplenectomia, com o objetivo de reavaliação/ confirmação do diagnóstico inicial de PTI.

A morfologia da medula óssea é normal, com número normal ou aumentado de megacariócitos, geralmente com desvio para formas mais imaturas e com menor poliploidia nuclear e de produção plaquetária. A mielopoese e a eritropoese estão normais^{10,13,16}. O exame da medula óssea não é necessário na maioria dos pacientes, como mencionado.

A função plaquetária está habitualmente aumentada ou normal nos pacientes com PTI. No entanto, alguns pacientes parecem apresentar função plaquetária diminuída, o que provavelmente é secundário à ligação de anticorpos a epítopos próximos ao sítio de ligação do fibrinogênio na GPIIb/IIIa¹⁷.

Tratamento

Em adultos, a remissão espontânea é incomum, ocorrendo em aproximadamente 9% dos indivíduos. O objetivo do tratamento é alcançar um nível plaquetário seguro para a prevenção de sangramentos graves, sem o tratamento desnecessário em pacientes com plaquetopenia leve a moderada. Nesses casos, os eventos adversos associados à terapia podem exceder qualquer morbidade associada à PTI^{18,19}.

Os sangramentos graves nos pacientes com PTI são raros, e costumam ocorrer naqueles indivíduos com plaquetometria inferior a 10 × 10⁹/L²⁰. A escassez de dados conclusivos sobre os desfechos de remissão espontânea, os sangramentos graves e a morte por sangramento dificultam as decisões de tratamento¹⁰. Estas devem incluir a análise do estilo de vida, assim como de comorbidades concomitantes e medicações em uso que possam influenciar os riscos de sangramento e da terapia imunossupressora (p. ex., a hipertensão e a doença cerebrovascular, que elevam o risco de sangramento, e o diabete melito, que exige a utilização cautelosa da imunossupressão).

Em uma análise de 208 pacientes com diagnóstico de PTI seguidos pela mediana de 7,5 anos¹⁸, cinco mortes (2,4%) foram atribuídas à trombocitopenia e 42% dos pacientes apresentavam o nível plaquetário superior a 50 x 10°/L sem necessidade de tratamento. Em outra série de 152 pacientes¹⁹ seguidos pela mediana de 9,5 anos, houve 1,3% de mortalidade associada à hemorragia intracraniana e 2,6% de óbitos por complicações infecciosas relacionadas à terapia imunossupressora ou à esplenectomia prévia.

Dessa forma, pacientes com plaquetas acima de 20 a 30 x 10°/L podem ser observados sem tratamento e sem risco de hemorragia significativa. Aqueles com plaquetas superiores a 50 × 10°/L não apresentam sangramento clinicamente importante e podem ser submetidos seguramente a procedimentos cirúrgicos invasivos (excetuando-se aqueles com necessidade de abordagem de sistema

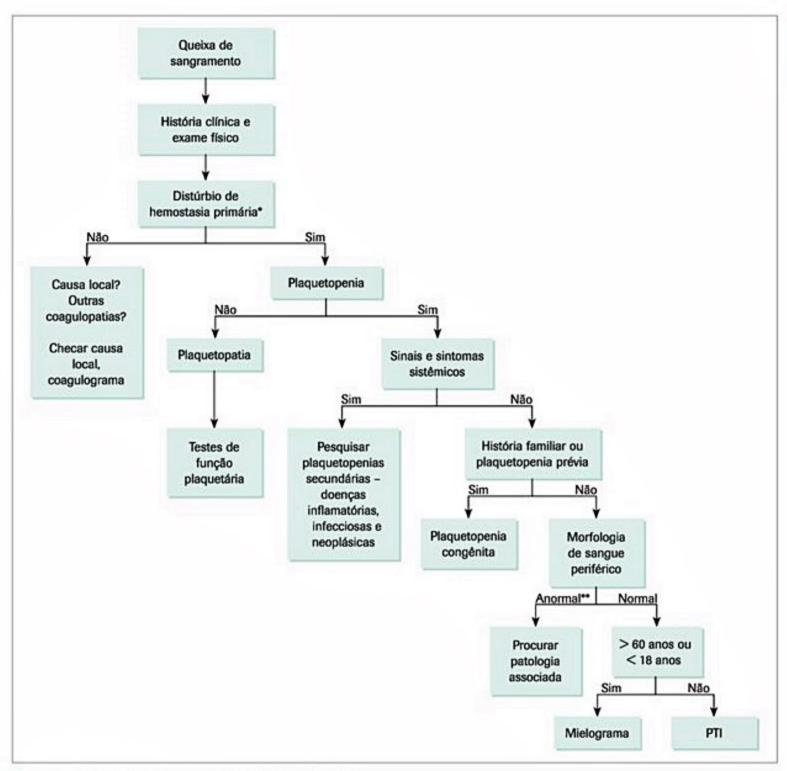


Figura 7. Diagnóstico de púrpura trombocitopênica idiopática.

nervoso central, em que uma plaquetometria superior a 100 × 10⁹/L é necessária) (Quadro 6 e Figura 8).

Glicocorticoides

Diante de pacientes com plaquetopenia moderada ou grave (em geral, inferior a 30 × 10°/L) com eventos hemorrágicos, os glicocorticoides, frequentemente administrados na forma de prednisona 1 mg/kg/dia, são a terapêutica de primeira linha. A droga pode ser mantida até um nível seguro de plaquetometria ser atingido, quando o desmame deverá ser iniciado e completado em aproximadamente 4 a 6 semanas^{13,16}. A maioria dos adultos com

PTI responde a essa abordagem em 2 semanas (grande parte na primeira semana)¹³. Ocorre resposta inicial satisfatória em cerca de 80% dos indivíduos, porém somente em 10 a 20% dos adultos essa resposta se mantém no longo prazo²¹.

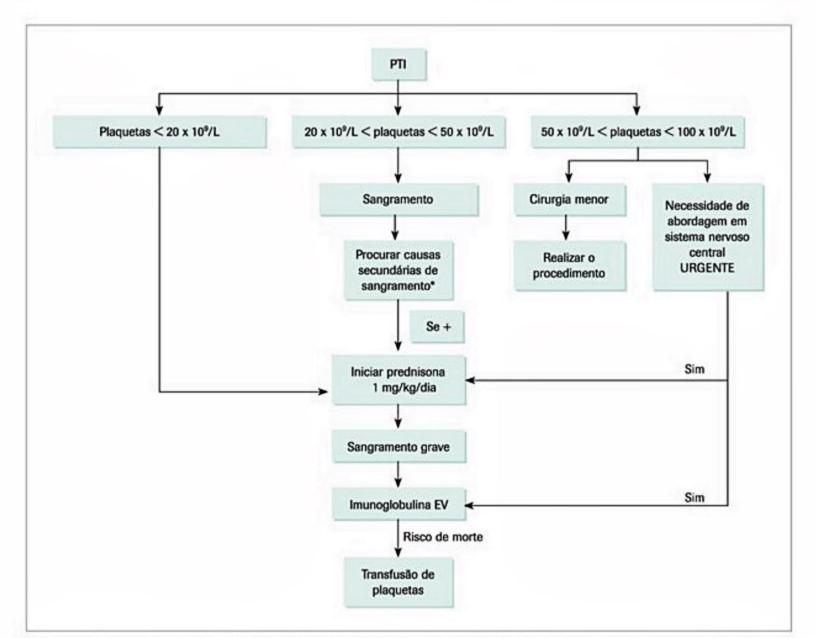
Um protocolo alternativo, com utilização de dexametasona 40 mg/dia, por 4 dias, foi proposto, com 85% de resposta inicial (plaquetas > 50 × 10°/L), mantida em nível plaquetário seguro em 50% dos indivíduos. Todavia, essa evolução não foi observada na PTI refratária/recidivada²², é necessária confirmação adicional para a implementação dessa conduta na prática clínica.

^{*}Sangramento cutáneo mucoso.

[&]quot;Ver Quadro 2.

circunstâncias que exponham o paciente a risco de sangramento elevado (atletas, idade avançada).

Contagem plaquetária	Situação clínica	Tendência para sangramento
< 10 × 10°/L	Qualquer	Qualquer
Entre 10 × 10°/L e 30 × 10°/L	Avaliar patologias/drogas associadas*	Moderada a elevada
Entre 30 × 10°/L e < 50 × 10°/L	Pré-procedimentos cirúrgicos menores (inferiores a 30 min)*	Elevada
Entre 50 × 10°/L e 100 × 10°/L	Pré-procedimento com necessidade de abordagem SNC	Elevada



■ Figura 8. Tratamento inicial da PTI. *Considerar risco de sangramento devido a situações clínicas e estilo de vida, por exemplo, hipertensão arterial sistêmica, doença cerebrovascular, profissões, hábitos ou circunstâncias que exponham o paciente ao risco de sangramento elevado (atletas, idade avançada).

Imunoglobulina intravenosa e anti-Rh

Esses agentes são uma terapia apropriada para atingir a elevação rápida e temporária da contagem plaquetária, ideal para o manejo de sangramentos graves ou pré-procedimentos cirúrgicos. Ocorre a elevação rápida na plaquetometria em até 75% dos pacientes²¹, que pode se manter por algumas semanas¹⁶. A imunoglobulina anti-D pode ser utilizada em pacientes Rh positivos, e parece ser eficaz

naqueles que não foram submetidos à esplenectomia²¹. As doses preconizadas são:

- Imunoglobulina intravenosa (IGIV) 1 g/kg/dia, EV, por 2 dias ou 400 mg/kg/dia por 5 dias²¹.
 - Anti-Rh (anti-D) 50 a 75 mcg/kg/dia, EV¹³.

A IGIV pode estar associada a eventos adversos em menos de 1% dos pacientes, porém pode ocorrer com maior frequência nos indivíduos com hipo ou agamaglobulinemia. É contraindicada em pacientes com deficiência seletiva de IgA. A maioria dos efeitos colaterais está associada à velocidade de infusão (dor torácica, cefaleia e anafilaxia)²¹.

A imunoglobulina anti-D pode desencadear hemólise aloimune, pela ligação aos eritrócitos Rh positivos com posterior remoção pelo sistema retículo endotelial¹³.

Esplenectomia

A esplenectomia é um tratamento efetivo para a PTI, levando à remissão completa e durável em dois terços dos pacientes. É terapia de segunda linha, já que 9% dos indivíduos apresentam PTI aguda e entram em remissão espontaneamente²⁰. Deve ser considerada após 12 meses de evolução naqueles pacientes com plaquetopenia persistente e grave, após falha de resposta com corticosteroides (Quadro 7), ou mais precocemente em alguns casos graves e refratários.

Os principais efeitos da esplenectomia são a eliminação do maior sítio de destruição de plaquetas ligadas a anticorpos – explicando a recuperação imediata da trombocitopenia após a esplenectomia, e a remoção do principal sítio de síntese de autoanticorpos¹⁰.

Não existem fatores preditores de resposta pré-esplenectomia²³. As complicações cirúrgicas não são comuns em mãos experientes, especialmente com as técnicas laparoscópicas atuais. A esplenectomia é relacionada a complicações cirúrgicas em aproximadamente 10% dos pacientes, e a morte relacionada ao procedimento é de 0,2 a 0,75%²⁴. Ela também é associada a pequeno risco (não desprezível) de complicações infecciosas por germes encapsulados por toda a vida do indivíduo. É recomendado que todos os pacientes sejam imunizados com a vacina pneumocócica polivalente, vacina para Hemophilus influenzae b e vacinação antimeningocócica²³.

A esplenectomia também está associada a risco trombótico, tais como acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM) e hipertensão pulmonar, muitas décadas após o procedimento²⁵.

PTI crônica refratária

O manejo ideal para pacientes adultos com PTI crônica refratária permanece um dilema. A definição de tais casos, com critérios bem estabelecidos de níveis plaquetários e quadro clínico é bastante variável entre os estudos, dificultando assim a capacidade comparativa entre as várias terapias disponíveis. Sendo assim, o manejo desses pacientes permanece difícil e, muitas vezes, empírico¹⁰.

Quadro 7. Critérios para realização de esplenectomia

Prednisona > 0,1 mg/kg/dia associada ou não a outras drogas* para atingir nível plaquetário seguro sem sangramentos, após tentativa de desmame**

Casos graves e refratários em período inferior a 6 meses

- Danazol, cloroquina, colchicina, azatioprina, levamisol.
- Após evolução de 6 meses.

Os casos de PTI crônica refratária são considerados aqueles com persistência de trombocitopenia após 6 meses de terapia inicial, incluindo esplenectomia, com necessidade de tratamento ativo para manter nível plaquetário seguro e sem sangramentos.

Terapias menos agressivas podem ser instituídas inicialmente naqueles casos menos graves que, muitas vezes, poderiam ser apenas observados, como danazol, colchicina, cloroquina, dapsona e até erradicação de *Helicobacter* pylori nos casos com pesquisa positiva^{10,26}.

O danazol, supressor de LH/FSH, parece atuar através da redução de receptores Fc em macrófagos esplênicos. É utilizado inicialmente na dose de 200 mg, VO, 2 vezes/dia. Apresenta início de resposta em períodos superiores a 2 a 6 meses, em números razoavelmente satisfatórios, porém é utilizado principalmente em homens e mulheres com mais de 60 anos, já que apresenta como principais efeitos colaterais a virilização, além de hepatotoxicidade²¹.

As estratégias descritas a seguir devem ser restritas àqueles casos com plaquetopenia grave e sintomática. Os riscos e os benefícios da terapêutica devem ser avaliados, considerando-se a idade, o tipo e a gravidade de sangramento, as patologias associadas e o estilo de vida.

A vincristina, que bloqueia a habilidade da tubulina de polimerização em microtúbulos, pode interferir na habilidade de formação de pseudópodes para a fagocitose. É utilizada na dose de 1 a 2 mg, EV, a cada 4 a 6 semanas. Aproximadamente dois terços dos pacientes apresentam elevação rápida na contagem plaquetária, porém com duração de 1 a 3 semanas. A resposta sustentada ocorre em menos de 10% dos indivíduos²¹. Tem como principais efeitos colaterais a neurotoxicidade e o fleo paralítico.

A azatioprina, quando administrada isoladamente na dose de 2 mg/kg/dia pode induzir alguma resposta em um período de 6 meses. Em alguns casos, induz imunossupressão exagerada ou neoplasia secundária²¹.

A imunossupressão intensiva com esquemas semelhantes àqueles utilizados para o tratamento de linfoma não Hodgkin (LNH), tais como associação de ciclofosfamida, vincristina e prednisona, apresenta respostas favoráveis em alguns indivíduos^{10,21}. O transplante de medula óssea autólogo tem sido utilizado em alguns casos de PTI refratária e com risco iminente de morte⁹.

Dados da literatura sugerem que a imunossupressão seletiva com rituximabe (anticorpo monoclonal anti-CD20) pode levar à remissão completa em até 30% dos casos²⁴. No entanto, 10 a 20% dos pacientes que responderam poderão apresentar perda de resposta em 2 anos⁸. Foi inicialmente desenvolvido para o tratamento de LNH, porém atualmente é utilizado em várias doenças autoimunes. A vantagem do rituximabe é o alvo potencial em linfócitos B. Pode desencadear reações adversas graves, como alergias, imunossupressão, pneumonite intersticial, neutropenia grave e até trombocitopenia.

Novas opções terapêuticas emergentes em PTI

Devido ao novo mecanismo fisiopatológico descrito, foram desenvolvidos novos agentes similares à trombopoetina, com capacidade de se ligar ao receptor de trombopoetina (Mpl) sem o desenvolvimento de autoanticorpos que neutralizem o fator de crescimento nativo. Resultados positivos foram observados em alguns estudos^{27,28}.

Essa nova classe de medicamentos emergentes é denominada agonistas dos receptores da trombopoetina (AR-TPO), que são agentes não imunogênicos, e em curto prazo parecem ser seguros. Dois deles já estão disponíveis comercialmente: eltrombopag e romiplostim. Os ensaios clinicos randomizados e controlados que compararam ambos AR-TPO com placebo mostraram que a resposta, caracterizada pelo aumento na contagem plaquetária, é atingida em aproximadamente 80% dos pacientes, entretanto a longo prazo não se conhece bem os efeitos dessas medicações. Não há estudos que comparam diretamente esses dois AR-TPO^{8,9} (Quadro 8)

Trombocitopenia induzida por heparina

A trombocitopenia induzida por heparina (HIT) é uma doença consideravelmente ameaçadora, que ocorre após uma exposição à heparina. A frequência varia com o tipo de heparina e a população em que foi usada. Heparina não fracionada (HNF) apresenta maior risco de HIT quando comparada à heparina de baixo peso molecular (HBPM). Alguns estudos demonstram incidência de HIT dez vezes maior com uso de HNF em relação à HBPM²⁷. Em pacientes ortopédicos, essa incidência parece ser mais elevada (3 a 5%), quando comparada a pacientes clínicos^{29,30}. É importante o rápido reconhecimento para a intervenção precoce.

Pela definição clássica, a contagem de plaquetas é inferior a 150 × 10⁹/L, porém alguns casos podem apresentar plaquetometria normal, mas com queda superior a 50% do valor basal^{3,7,29}. Paradoxalmente, 20 a 50% dos pacientes podem evoluir com complicações trombóticas (Quadro 9), sobretudo, quando há processo inflamatório decorrente de cirurgia ou infecção^{3,7,29}.

A plaquetopenia geralmente é observada em 5 a 10 dias do início da heparina, mas pode se antecipar, se o paciente for exposto previamente^{3,31}. A mediana de tempo para a recuperação do nível plaquetário é de 4 dias. Dos pacientes, 90% apresentam plaquetas acima de 150 × 10⁹/L em uma semana³¹.

A história clínica é o dado mais importante no diagnóstico de HIT. Exames laboratoriais podem ser úteis na decisão de tratamento, mas nem sempre fazem diagnóstico de certeza. Há dois tipos de testes que podem ser realizados e são complementares ao diagnóstico: testes sorológicos ou testes funcionais^{29,31}.

Os testes sorológicos detectam anticorpos (Ac) IgM, IgA ou IgG circulantes. A sensibilidade é alta (> 97%), mas a especificidade é baixa (74 a 86%), uma vez que também detectam Ac contra o complexo FP4-heparina em indivíduos que não apresentam HIT. O valor preditivo positivo é baixo (10 a 93%) e o negativo, alto (95%). A especificidade aumenta se o teste medir apenas Ac IgG específico, mas ainda não está disponível comercialmente²⁹.

Os testes funcionais medem a ativação plaquetária e detectam Ac dependentes de heparina capazes de se ligarem e ativarem os receptores Fc das plaquetas. Podem ser realizados pela avaliação da agregação plaquetária induzida por heparina (HIPA), cuja sensibilidade é maior do que 90% em laboratórios experientes, a especificidade varia entre 77 e 100%. Outra forma é a avaliação da atividade plaquetária medida pela liberação de serotonina marcada com ¹⁴C, que apresenta sensibilidade de 88 a 100% e especificidade de 89 a 100%, mas ainda é pouco disponível ^{29,31}. Pela complexidade técnica desses exames funcionais em relação aos testes sorológicos, deve-se tomar cuidado com os resultados obtidos em laboratórios com pouca experiência e treinamento³¹.

Na suspeita de HIT, a primeira conduta é suspender a heparina. Alguns casos de trombocitopenia leve que se iniciam após 1 a 3 dias da exposição à heparina (antiga-

	 Idro 9. Complicações trombóticas na trombocitopenia induzida parina (HIT)
Tromb	ose de extremidades
Necro	se de extremidades
Acider	nte vascular encefálico
Infarto	do miocárdio
Tromb	oembolismo pulmonar
Necro	se de pele e gangrena em membros pós-varfarina em HIT

	Eltrombopag	Romiplostim
Via administração	Oral	Subcutânea
Meia-vida	21-32h	120-140h
Frequência	Diária	1x/semana
Metabolismo	Hepático 60% Renal 31%	Retículo-endotelial
Aumento de enzimas hepáticas	Sim	Não
Gestantes/lactação	Sem estudos	Sem estudos
Efeitos adversos comuns	Cefaleia, nauseas, vômito, trombose	Cefaleia, IVAS, alergia, trombose
nteração medicamentosa	Estatinas	Não estudado

mente denominado HIT tipo I) podem ser inicialmente confundidos com HIT. No entanto, o mecanismo envolvido nesses casos não é imunológico, e sim uma ação direta da heparina na agregação plaquetária. A trombose não ocorre nesses casos.

Quando há trombose associada, deve-se introduzir um anticoagulante alternativo. Há três drogas que se mostraram efetivas nesses casos: danaparoide, lepirudina e argatroban (Tabela 1). Apesar de não aprovada para uso em HIT, o fondaparinux é uma opção terapêutica descrita na literatura para o tratamento da HIT com trombose³², e no Brasil, a única opção disponível até o momento.

Os anticoagulantes antagonistas de vitamina K, como a varfarina, não devem ser introduzidos na fase inicial, pelo risco de progressão de trombo, gangrena de membros e necrose de pele.

A duração da terapia com anticoagulante alternativo e subsequente anticoagulante oral dependem da presença ou não de evento trombótico²⁹. Recomenda-se que pacientes apenas com plaquetopenia devam receber doses terapêuticas do anticoagulante alternativo até que a contagem plaquetária se normalize ou atinja um platô. Como o risco de trombose se mantém alto por 2 a 4 semanas após o início do tratamento, sugere-se que o tempo de anticoagulação seja de pelo menos 4 semanas. Entretanto, mais estudos são necessários para se determinar o tempo ideal²⁹.

Pacientes com trombose associada devem receber anticoagulante alternativo, e somente após a recuperação dos níveis plaquetários para valores superiores a 100 a 150 x 10⁹/L, é possível a introdução de anticoagulação oral. A varfarina é iniciada em doses baixas, e a suspensão do anticoagulante alternativo só deve ser feita após o mínimo de 5 dias da transição, até que se atinja razão nor-

matizada internacional (RNI) terapêutica por no mínimo 48 horas²⁹. A duração da anticoagulação oral nesses casos é de 3 a 6 meses, uma vez que a HIT é transitória³⁰.

Trombocitopenia induzida por outras drogas

A plaquetopenia é um efeito adverso de inúmeras drogas e pode ocorrer por diferentes mecanismos. O mais comum é o imunológico, levando à destruição de plaquetas. Os mecanismos imunes incluem:

- Plaquetopenia em distúrbios sistêmicos induzida por drogas.
 - Plaquetopenia seletiva induzida por drogas:
- Reação por hapteno: ligação covalente da droga ao antígeno da membrana plaquetária para criar um epítopo dependente de droga (p. ex., penicilina e cefalosporinas).
- Anticorpos dependentes de droga: modificação não covalente do antígeno da membrana plaquetária para criar epítopo dependente de droga (p. ex., quinina e sulfonamidas).
- Anticorpos naturais que reagem com epítopos da GPIIb/IIIa criados por antagonistas do receptor desta.

Dados da incidência de trombocitopenia induzida por outras drogas (TID) podem estar subestimados, uma vez que são dependentes de registros de grupos de vigilância e da comunicação de ocorrências. Alguns estudos demonstram incidência anual de 10 casos/1 milhão^{33,34} até 1/100 mil habitantes³⁵.

As drogas mais estudadas são a quinina/quinidina, acetaminofeno, trimetoprim/sulfametoxazol, anti-inflamatórios não hormonais, anticonvulsivantes e sais de ouro^{3,33-35}.

Clinicamente, os pacientes apresentam petéquias, púrpuras e plaquetopenia grave (< 20 × 10⁹/L). Geralmente, a plaquetopenia se inicia 1 a 2 semanas após a ex-

	Danaparoide	Lepirudina	Argatroban	Fondaparinux
Ação	Atividade anti-FXa: inibe a geração de trombina	Inibidor direto da trombina	Inibidor direto da trombina	Inibidor direto FXa
	É um heparinoide		Derivado recombinante da hirudina	
Metabolismo	Renal	Renal	Hepatobiliar	Renal
Meia-vida	25h	80h	40 a 50 min	17-20h
Monitoração	Atividade anti-FXa	Dosar TTPa 2h após bolo e após cada ajuste	Dosar TTPa 2h após bolo e após cada ajuste	Não indicado, mas é possível atividade anti-FXa
	Alvo: 0,5 a 8 U/mL	Alvo: 1,5 a 2,5 x TTPa basal	Alvo: 1,5 a 3 x TTPa basal	Possível
Dose terapêutica	EV, bolo de 2.500 U, seguido	EV, bolo de 0,4 mg/kg (até 44 mg)	EV, infusão contínua, sem bolo Infusão	Peso < 50 kg: 5 mg SC 1x/ dia, 50-100 kg: 7,5 mg SC 1x/dia, > 100 kg: 10 mg SC 1x/dia
	De 400 U/h por 4h, com redução para 300 U/h em 4h, e depois 150 a 200 U/h	E infusão inicial de 0,15 mg/ kg/h (infusão inicial até 16,5 mg)	Inicial de 2 mcg/kg/min	
			Dose máxima de 10 mcg/kg/min	

posição à droga, mas pode ocorrer tardiamente, mesmo após anos de uso. A plaquetopenia reverte, frequentemente, em poucos dias da suspensão da droga, mas há casos de melhora somente depois de muitas semanas³.

O diagnóstico deve salientar não apenas o uso de medicações, mas o de alguns alimentos como a água tônica, que contém quinino. Laboratorialmente, tenta-se demonstrar a ligação dependente de droga da IgG às plaquetas in vitro, porém verificam-se baixa sensibilidade, difícil obtenção de metabólitos quando o anticorpo não reage com a droga e o conhecimento da concentração ideal da droga para o teste^{3,35}. Muitas vezes, o diagnóstico é confirmado por reexposição inadvertida ou deliberada da droga suspensa, apesar dos riscos.

O tratamento mais apropriado é a suspensão da droga. Em alguns casos, isso se torna difícil, principalmente se o paciente faz uso de inúmeras medicações. Assim, as drogas mais suspeitas devem ser suspensas. Não há comprovação de benefícios com corticosteroides sistêmicos, mas, muitas vezes, são utilizados na forma de prednisona 1 mg/kg, já que a distinção com PTI pode ser difícil. Outra opção é a imunoglobulina intravenosa 1 g/kg, por 2 dias. A transfusão de plaquetas, embora a sobrevida plaquetária esteja reduzida a algumas horas após a infusão, pode ser útil no controle do sangramento, principalmente naqueles de alto risco³³⁻³⁵.

Doenças linfoproliferativas e autoimunes

A plaquetopenia secundária à destruição imunológica pode ocorrer no linfoma de Hodgkin, no linfoma não Hodgkin e na LLC. Em geral, a trombocitopenia tende a melhorar com o tratamento da neoplasia hematológica.

A plaquetopenia pode ser uma das primeiras manifestações de doenças autoimunes, principalmente do lúpus eritematoso sistêmico. É importante a observação de outros sinais e sintomas da doença, como artrite, acometimento cutâneo, serosite, hepatite, doença inflamatória intestinal⁴.

Alteração da distribuição de plaquetas Sequestro/hiperesplenismo

A esplenomegalia pode causar sequestro de elementos do sangue, levando a citopenias, sobretudo à plaquetopenia. Em condições fisiológicas, cerca de um terço das plaquetas circulantes estão localizadas no baço. Quando a esplenomegalia é extrema, o baço pode sequestrar até 90% das plaquetas circulantes, apesar de a massa plaquetária total e a sobrevida das plaquetas estarem conservadas³⁶.

Hiperesplenismo é uma síndrome caracterizada por esplenomegalia ou apenas elevação de atividade esplênica, associada a uma ou mais citopenias, aumento dos precursores na medula óssea, além de correção da citopenia após a esplenectomia. Há vários distúrbios que levam ao hiperesplenismo, o mais comum é a cirrose hepática com hipertensão portal (Quadro 10).

O mecanismo fisiopatológico exato ainda não é bem compreendido. Há hipóteses de que o aumento no compartimento esplênico ocorra devido à passagem lenta de

Quadro 10. Doenças que levam à esplenomegalia e ao hiperesplenismo

Infecciosas: hepatites virais, mononucleose, citomegalovirose, toxoplasmose, tuberculose, endocardite bacteriana subaguda, malária e calazar

Hematológicas/onco-hematológicas: doença falciforme, anemias hemolíticas, talassemia, síndromes mieloproliferativas crônicas, leucemia linfocítica crônica, linfomas e leucemias agudas

Reumatológicas: lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Felty, febre reumática e sarcoidose

Esplenomegalia congestiva: cirrose, trombose de veia porta, trombose de veia esplênica, síndrome de Budd-Chiari e insuficiência cardíaca

Outras: doença de Gaucher, doença de Niemann-Pick e amiloidose

plaquetas pela vasculatura esplênica tortuosa. As plaquetas no compartimento esplênico estão em equilíbrio com as plaquetas circulantes, e podem ser mobilizadas com infusão de epinefrina ou durante plaquetaférese³⁷.

Habitualmente, a plaquetopenia relacionada ao hiperesplenismo é leve, e são raros os casos com plaquetas abaixo de 40 × 10⁹/L. Quando isso ocorrer, deve-se investigar outras causas associadas: infecções, CIVD e drogas.

A transfusão de plaquetas não é muito eficaz, pois as transfundidas são rapidamente sequestradas no baço. Na maioria dos casos, não há necessidade de tratamento específico da plaquetopenia.

As principais manobras descritas no tratamento do hiperesplenismo são: esplenectomia total ou parcial, embolização esplênica parcial e shunt portossistêmico transjugular intra-hepático (TIPS). Como no hiperesplenismo as citopenias não são graves o suficiente para justificar o tratamento, deve-se levar em conta outros fatores para se indicar terapêutica invasiva. Por exemplo, pacientes com dor de difícil controle, sensação de plenitude gástrica relacionada ao hiperesplenismo, ou aqueles submetidos à investigação de esplenomegalia de causa indeterminada (p. ex., linfoproliferação) são possíveis candidatos à esplenectomia. No entanto, os riscos e as complicações do procedimento devem ser considerados³.

Hemodiluição

A infusão de grandes volumes de cristaloides e coloides na ressuscitação de um paciente em choque reduz a concentração de plaquetas e os fatores de coagulação. Mesmo na transfusão de sangue maciça, definida como troca de um ou mais volume de sangue de um indivíduo em 24 horas, observa-se plaquetopenia. Apesar de o sangue total conter plaquetas, a estocagem a 4° C destrói grande parte delas, e as que restam viáveis são consumidas na circulação quase imediatamente após a transfusão. Na prática atual, dá-se preferência à transfusão de concentrado de hemácias reconstituído com soluções cristaloides ou coloides ao sangue total. Como o concentrado de hemácias contém pequenas quantidades de fatores de coagulação e plaquetas, é frequente observarem-se níveis subnormais de fatores de coagulação e plaquetopenia após uma transfusão maciça de concentrado de hemácias^{37,38}.

Nenhum regime de transfusão de plaquetas profilática, avaliado em estudos prospectivos, tem se demonstrado eficaz em pacientes com transfusão maciça de sangue. A recomendação atual é a reposição de plaquetas guiada pela clínica de sangramentos e alterações de exames – contagem de plaquetas abaixo de 50 × 10°/L e tempo de protrombina (TP) e/ou tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) acima de 1 a 1,5 × valor normal³7.

Causas mistas

Doenças infecciosas

Infecções por HIV, citomegalovírus, herpes-zóster, HCV e HBV, da dengue e malária podem cursar com plaquetopenia.

A plaquetopenia é um achado muito comum na infecção pelo vírus do HIV. Em contraste com a anemia e a leucopenia, que são caracteristicamente observadas em estágios mais avançados da doença, a plaquetopenia pode ocorrer em pacientes assintomáticos e ser a primeira manifestação da infecção pelo HIV.

Geralmente, a plaquetopenia é leve a moderada, com contagens entre 40×10^9 /L e 60×10^9 /L, mas casos com contagens abaixo de 10×10^9 /L foram descritos descritos³9. Um terço dos pacientes cursa com história de petéquias e sangramento com facilidade, embora a hemorragia espontânea não seja comum. O mecanismo parece envolver aumento de destruição, com redução da sobrevida plaquetária mediada por mecanismos imunes e diminuição da produção, pela ação do vírus no megacariócito. Outros fatores associados devem ser considerados, como o uso de drogas (sulfametoxazol/trimetropim, ganciclovir, fluconazol, claritromicina e alguns antirretrovirais), microangiopatia associada ao HIV, hiperesplenismo, infiltração da medula óssea por linfoma e doenças oportunistas³9.

Trombocitopenia induzida por diuréticos tiazídicos

É descrito que os tiazídicos podem levar à plaquetopenia por pelo menos dois mecanismos: formação de anticorpos antiplaquetas e outro mecanismo mais comum, no entanto, ainda pouco conhecido, relacionado à supressão da trombopoese. Plaquetopenia leve pode ser observada em até 25% dos pacientes que fazem uso dessa medicação, e a recuperação após a interrupção é lenta. O tratamento consiste na retirada do medicamento³⁷.

Alterações das plaquetas relacionadas à função (plaquetopatia)

Abordagem do paciente com plaquetopatia

Anamnese

A história tem papel fundamental na abordagem de uma possível doença hemorrágica e constitui o melhor método de triagem para possíveis disfunções plaquetárias. Histórias de sangramentos são subjetivas, variáveis e evolutivas durante a vida de uma pessoa. As crianças podem não ter sofrido agressões hemostáticas suficientes para a caracterização de história clínica positiva. Existe sobreposição entre os sintomas relatados por pessoas com disfunções plaquetárias leves e a população normal, no entanto, a história de sangramentos nas disfunções plaquetárias graves será evidentemente anormal.

Os pacientes devem ser avaliados para doenças que possam causar disfunção plaquetária adquirida ou vasculites. O uso de medicamentos, em especial os anti-inflamatórios não hormonais, deve ser interrogado. As manifestações hemorrágicas típicas das disfunções plaquetárias são:

- Equimoses inexplicadas ou em grande número.
- Epistaxe, particularmente com duração maior do que 30 minutos, resultando em anemia ou admissão hospitalar.
- Menorragia, particularmente se presente desde a menarca.
 - Sangramento oral ou gastrintestinal.
 - Sangramento durante o parto.
 - Sangramentos após procedimentos invasivos.
 - Sangramentos após exodontias.

A história de sangramento é mais provável quando apresenta longa duração e possui vários sintomas graves ou recorrentes. A necessidade de transfusão em consequência do sangramento, de intervenção médica para interrompê-lo ou a anemia constituem fatores significativos em favor de diátese hemorrágica. Por exemplo, epistaxes que necessitaram de tamponamento ou cauterização repetidas e menorragia com anemia são os sintomas mais significativos. A diátese hemorrágica é menos provável se a pessoa já sofreu procedimentos invasivos sem complicações hemorrágicas.

Deve ser pesquisada a história familiar compatível com formas dominantes de doença plaquetária, a consanguinidade aumenta a probabilidade de doenças plaquetárias recessivas. A investigação dos familiares pode ser útil no diagnóstico das doenças plaquetárias hereditárias⁴⁰.

Exame físico

O exame físico permite avaliar o tipo de sangramento, se presente no momento da consulta. Contudo, o maior objetivo do exame físico é excluir doenças de base ou diagnosticar características sindrômicas. A cicatrização de feridas ou de cirurgias deve ser avaliada com a finalidade de verificar se o defeito de hemostasia primária é consequência de doença do colágeno.

Investigação laboratorial

Testes de triagem como tempo de sangramento estão em desuso, e outros testes como o PFA-100 não se mostraram eficazes no diagnóstico de plaquetopatias. Mediante à suspeita clínica, com contagem plaquetária normal, deve-se descartar doença de von Willebrand.

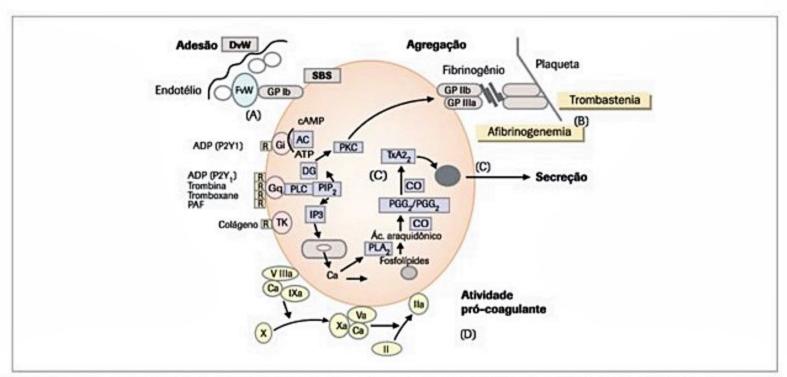
É difícil subclassificar os distúrbios plaquetários hereditários em quantitativos e qualitativos porque esses distúrbios apresentam efeitos variados sobre o número e a função plaquetária. Os pacientes em investigação de distúrbios plaquetários hereditários devem realizar hemograma para avaliar se existe associação com trombocitopenia ou anemia. A prevalência relativa dos distúrbios plaquetários hereditários trombocitopênicos e não trombocitopênicos não está estabelecida. Em algumas doenças bem caracterizadas, as contagens plaquetárias dos indivíduos acometidos variam desde normal até níveis reduzidos (p. ex., síndrome da plaqueta cinza, síndrome da plaqueta Quebec e trombocitopenia ligada ao cromossomo X). Em outras, como a trombocitopenia amegacariocítica congênita, a magnitude da trombocitopenia é caracteristicamente grave. A microtrombocitopenia é típica dsa síndrome de Wiskott-Aldrich e da trombocitopenia ligada ao cromossomo X. Na síndrome de Bernard-Soulier (SBS), as plaquetas estão anormalmente grandes (plaquetas gigantes) constitui um achado morfológico característico (Figura 9).

Há vários anos, os testes de agregação plaquetária constituem o principal procedimento utilizado para diagnóstico e classificação dos distúrbios plaquetários qualitativos. Quando realizadas com critérios técnicos apropriados, as curvas de agregação produzidas por vários agonistas (adrenalina, adenosina difosfato [ADP], colágeno, ristocetina e ácido araquidônico) constituem um método sensível para a detecção da maioria dos distúrbios⁹. O padrão das alterações nas curvas de agregação pode ser utilizado para classificar o tipo de distúrbio plaquetário qualitativo (Figura 10). A identificação do defeito específico poderá ser realizada por meio de testes ou procedimentos específicos mais complexos (Quadro 11).

Recentemente, novas técnicas como o sequenciamento de nova geração (NGST, do inglês, next-generation sequencing technology) têm identificado genes envolvidos nas diversas plaquetopatias⁴¹ (Tabela 2).

Disfunções plaquetárias hereditárias Trombastenia de Glanzmann

Descrita pela primeira vez em 1918, a trombastenia de Glanzmann (TG) é uma doença autossômica recessiva rara



■ Figura 9. Representação esquemática das funções plaquetárias normais e respectivos distúrbios. (A) Defeitos na adesão da plaqueta à parede vascular; DW (deficiência ou disfunção do FW). (B) Defeitos na interação plaqueta com plaqueta; afibrinogenemia congênita (deficiência de fibrinogênio plasmático); trombastenia de Glanzman (deficiência ou disfunção da GPIIb/IIa). (C) Defeitos na secreção plaquetária e transdução de sinais; doenças dos estoques dos grânulos plaquetários; síndrome da plaqueta Quebec; alterações das vias metabólicas plaquetárias. (D) Distúrbios da superfície pró-coagulante plaquetária; síndrome de Scott. E: distúrbios da regulação do citoesqueleto plaquetário; síndrome de Wiskott-Aldrich.

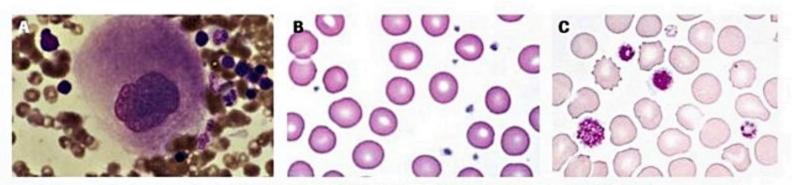


Figura 10. Fotos ilustrativas de microscopia óptica. (A) Megacariócito. (B) Plaquetas normais. (C) Plaquetas gigantes.

Quadro 11. Testes laboratoriais para avaliação da função plaquetária Testes iniciais Contagem plaquetária e morfologia Testes de agregação plaquetária Testes específicos Citometria de fluxo (GP lb-V-IX e GP llb-IIIa) Microscopia eletrônica Testes de secreção plaquetária Dosagens de cicloxigenase e tromboxano sintetase Análise molecular

caracterizada por deficiência ou alteração funcional da glicoproteína GP IIb/IIIa, a qual tem papel fundamental na agregação plaquetária mediada pelo fibrinogênio, pelo FvW e pela fibronectina. As principais características clínicas da TG foram descritas em uma coorte constituída por 177 pacientes. A maioria apresenta sintomas antes dos 5 anos, frequentemente durante o período neonatal com púrpura ou petéquias, ou na infância com equimoses. Sangramentos graves durante o período neonatal, como a hemorragia intracraniana, são raros. Púrpura, epistaxes, sangramentos gengivais e menorragia são os sintomas mais comuns, associados à anemia por deficiência de ferro. Hemorragias gastrintestinais foram descritas em 22 dos 177 casos e, muitas vezes, estavam associadas à angiodisplasia. A gestação e o parto representam risco hemorrágico grave.

A TG caracteriza-se por contagem e morfologia plaquetárias normais, tempo de sangramento prolongado, retração do coágulo ausente ou diminuída e alterações na agregação plaquetária. Os tempos de coagulação são normais e as plaquetas não agregam quando expostas aos agonistas ADP, colágeno, trombina e adrenalina, porém aglutinam com a ristocetina (Figura 11). O diagnóstico definitivo se faz com a citometria de fluxo com a utilização de anticorpos monoclonais para a GP IIb (CD41) e para a GP IIIa (CD61)^{40,42}, e, mais recentemente, por meio de NGST.

Síndrome de Bernard-Soulier (trombocitopenia com plaquetas gigantes)

Doença hemorrágica hereditária rara caracterizada por trombocitopenia com plaquetas gigantes e tempo de

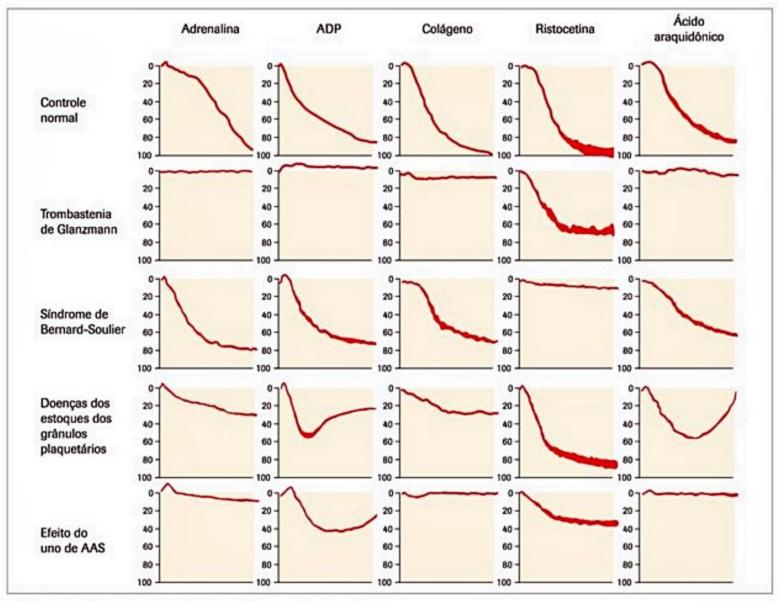


Figura 11. Curvas de agregação plaquetária com vários agonistas.

					Agregação p	laquetári	a		
	Herança	Genes mutados	Contagem plaquetária	Tamanho plaquetário	Adrenalina	ADP	Colágeno	Ristocetina	Ácido aracdônico
Distúrbios de adesão									
Pseudo vW	AD	GPIBA	Diminuída	Normal	+	+	+	Aumentada	+
Bernard-Soulier	AR	GPIBA GPIBB GP9	Diminuída	Aumentado	+	+	+	-	+
Distúrbios de agregação primária									
r. Glanzmann	AR	ITGA2B ITGB3	Normal	Normal	-	-	-	+	-
Distúrbios de agregação secundária									
Deficiência dos grânulos densos	AR	HPS1 AP3B1 HPS3-9 LYST	Normal	Normal	-	+/-	2	+/-	+/-
Deficiência dos grânulos-alfa	AR	NBEAL2 GFI1B VPS33B VIPAS39	Diminuída	Aumentado	+	+/-	+/-	+	+
Síndrome da plaqueta Quebec	AD	PLAU	Diminuída	Normal	-	+	+	+	+
Distúrbio da superfície pró-coagulante									
Síndrome de Scott	AR	TMEM16F	Normal	Normal	+	+	+	+	+

sangramento prolongado, a síndrome de Bernard-Soulier (SBS) foi descrita em 1948. A incidência nos Estados Unidos é de 1 caso em 1 milhão de habitantes, e a herança é autossômica recessiva. O defeito de base é a ausência ou a diminuição da expressão do complexo GP Ib/IX/V na superfície das plaquetas. Na SBS clássica, os sintomas típicos são sangramentos nasais frequentes, sangramentos nas gengivas e equimoses em frequência e intensidade maiores do que o esperado para o grau de trombocitopenia apresentado pelo paciente. Os sangramentos têm início na infância e apresentam risco de morte quando associados a grandes traumatismos ou cirurgias. As exodontias podem ser problemáticas, as mulheres apresentam menorragia, e sangramento grave pode ocorrer na gestação e no parto.

Uma vez que os casos graves usualmente têm manifestação hemorrágica na infância, o diagnóstico pode ser confundido com trombocitopenia imune (PTI). Os heterozigotos, em geral, são assintomáticos ou apresentam sintomas leves. Contudo, alguns pacientes heterozigotos dominantes para a SBS apresentam quadro clínico semelhante aos homozigotos.

Nessa doença hemorrágica grave, o tempo de sangramento estará prolongado. A contagem plaquetária é muito variável, desde normal até menor do que 30 x 10⁹/L. O exame da lâmina do sangue periférico é essencial para a identificação das plaquetas gigantes (Figura 9). Os testes de agregação plaquetária mostram ausência de agregação com a ristocetina, a qual não é corrigida com a adição de plasma normal, como ocorre na DvW (Figura 10). A confirmação diagnóstica se faz com a citometria de fluxo, por meio da utilização de anticorpos para a GP Ib^{40,42}.

Distúrbios dos receptores plaquetários e das vias metabólicas de transdução de sinais

Esses distúrbios constituem-se um grupo heterogêneo, mal definido, de defeitos da ativação plaquetária caracterizados por inibição generalizada da ativação plaquetária a um ou mais agonistas. Nesse grupo, estão incluídos os defeitos na agregação, na secreção e na regulação do citoesqueleto, resultantes da função anormal dos receptores da membrana plaquetária ou das respectivas vias metabólicas de sinalização.

Os indivíduos acometidos apresentam hemostasia primária anormal, usualmente com tendência hemorrágica leve, em razão de outros receptores ou de vias de sinalização compensatórias. A contagem e a morfologia plaquetárias são normais. As plaquetas apresentam redução na agregação primária com um ou mais agonistas, a qual frequentemente é acompanhada por ausência de agregação secundária em resposta a alguns ou todos os agonistas utilizados rotineiramente nos laboratórios (Figura 10). Esse grupo de distúrbios pode ser distinguido das doenças de estoque dos grânulos plaquetários por meio da demonstração de secreção plaquetária normal.

Como exemplos desse grupo, verificam-se: as alterações da tromboxane sintetase e da CO, e os defeitos dos receptores de ADP, de colágeno e de adrenalina^{40,43}.

Anormalidades dos gránulos plaquetários

A função plaquetária alterada pode resultar de deficiências no número ou no conteúdo dos grânulos ou de falha nos mecanismos de secreção após a estimulação. Muitas condições são associadas com defeito nos grânulos densos ou nos grânulos alfa e raramente acometem ambos os grânulos. Em alguns casos, as alterações de secreção plaquetária constituem apenas uma parte de uma condição sistêmica complexa.

Entre as doenças dos grânulos densos, há a síndrome de Hermansky-Pudlak, a síndrome de Chediak-Higashi e a deficiência idiopática de grânulos densos. Essas doenças apresentam alterações na agregação plaquetária que variam desde a ausência de agregação com todos os agonistas até alterações mais sutis detectadas apenas com o uso de baixas concentrações dos agonistas. Os testes de secreção plaquetária mostram redução ou ausência de liberação de ATP (lumiagregação). A confirmação poderá ser feita com a microscopia eletrônica, em que se verifica número reduzido ou ausência dos grânulos densos (Figura 1C).

As doenças dos grânulos-alfa incluem a síndrome da plaqueta cinza, a síndrome Paris-Trousseau ou Jacobsen e a síndrome da plaqueta Quebec. Todas, extremamente raras, apresentam-se como diáteses hemorrágicas leves e necessitam de serviços altamente especializados para o diagnóstico. A microscopia eletrônica também pode ser útil na avaliação dos grânulos-alfa⁴³.

Sindrome de Scott

A síndrome de Scott foi descrita em 1979, em um paciente com quadro hemorrágico grave. Embora extremamente rara, esta síndrome possui herança autossômica recessiva e caracteriza-se pela redução da atividade de tenase e protrombinase na superfície plaquetária, desse modo, é exemplo da importância da atividade pró-coagulante da plaqueta. Os pacientes apresentam sangramento após procedimentos invasivos, como as exodontias, ou após o parto, em razão da redução de exposição de fosfolípides e geração de microvesículas nas superfícies das plaquetas ativadas. Os testes de agregação plaquetária são normais, em pacientes com quadro hemorrágico característico de alteração de hemostasia primária, e a citometria de fluxo é útil no diagnóstico⁴⁴.

Na Tabela 2, estão representadas as plaquetopatias hereditárias com suas características clínicas, genéticas e seus respectivos padrões de agregação.

Disfunções plaquetárias adquiridas

As alterações de função plaquetária ocorrem em muitas doenças adquiridas com etiologias diversas. O comprometimento bioquímico específico e as anomalias fisiopatológicas que resultam na disfunção plaquetária são desconhecidos na maioria delas. Em várias doenças, as anormalidades ocorrem em múltiplas funções da plaqueta, incluindo a adesão, a agregação, a secreção e a função pró-coagulante. No Quadro 12, estão representadas as condições nas quais os defeitos funcionais plaquetários adquiridos ocorrem.

Quadro 12. Distúr	bios adquiridos da função plaquetária
Uso de medicamentos	1
Uremia	
Doença hepática	
Doenças hematológic eucemias)	as (mielodisplasias, mieloproliferações e
Paraproteinemias (mid Waldenström)	eloma múltiplo e macroglobulinemia de
Doenças imunológica	s
nfecções	
Outras (CIVD, glicoge	noses)

As anormalidades plaquetárias surgem nas doenças adquiridas como consequência de vários fatores. Em algumas, como as doenças mieloproliferativas, a produção das plaquetas na medula óssea é intrinsecamente anormal. Em outras, a disfunção é resultante da interação das plaquetas com fatores exógenos, como agentes farmacológicos, superfícies artificiais (circulação extracorpórea), compostos acumulados no plasma em consequência de disfunção renal e anticorpos. Nas disfunções plaquetárias adquiridas, os pacientes podem ser assintomáticos ou portadores de sangramento mucocutâneo. Os sintomas hemorrágicos, em geral, variam de leve a moderado, porém há potencial para sangramentos com risco de morte.

A causa mais frequente de disfunção plaquetária adquirida é farmacológica, e o ácido acetilsalicílico é o medicamento mais implicado. O mecanismo de ação consiste na acetilação irreversível da CO, causando perda de função que será recuperada após um período de 7 a 10 dias da retirada do medicamento. Os outros anti-inflamatórios não hormonais, como o ibuprofeno, a indometacina, o diclofenaco e o naproxeno, também alteram a função plaquetária, porém em menor intensidade. Outros medicamentos que podem alterar a função plaquetária são os antibióticos betalactâmicos, os betabloqueadores e os bloqueadores de canais de cálcio⁴⁵.

O tempo de sangramento e o estudo da agregação plaquetária mostram resultados muito variáveis nas disfunções plaquetárias adquiridas e, de modo geral, não auxiliam no tratamento.

Tratamento das disfunções plaquetárias hereditárias

As disfunções plaquetárias hereditárias são raras, com algumas descritas em uma única ou em poucas famílias (p. ex., síndrome de Scott e síndrome da plaqueta Quebec). Essas doenças necessitam de tratamento especializado. Todas as pessoas com tais doenças devem ser registradas em um centro de hemofilia/coagulopatias hereditárias com recursos apropriados para investigação diagnóstica, tratamento e acesso 24 horas por dia. Os pacientes acometidos devem portar um cartão de identificação com a des-

crição de suas condições clínicas e cuidados específicos. Orientações devem ser dadas com relação ao estilo de vida (p. ex., evitar esportes de contato) e ao uso de medicamentos que interfiram na função plaquetária, isto é, salicilatos e outros anti-inflamatórios não hormonais. Esses agentes podem ser utilizados com cautela nos pacientes com disfunção plaquetária leve, nas situações em que o beneficio for maior do que o risco. Os pacientes devem receber imunização para as hepatites A e B, e serem monitorados com sorologias para as infecções transfusionais. Nas crianças, em especial, deve-se ter atenção para a deficiência de ferro. A gestação deverá ser acompanhada em colaboração com o centro de coagulopatias hereditárias, com um plano de tratamento escrito para a mãe e, também, com um plano de investigação e tratamento para o neonato40.

O tratamento das disfunções plaquetárias hereditárias envolve medidas locais (gelo, compressão e aplicação de antifibrinolítico), uso sistêmico de antifibrinolíticos, desmopressina, hormônios e transfusões de concentrados de plaquetas. A terapia transfusional, em virtude de seus riscos infecciosos e de reações alérgicas, deve ser reservada aos casos graves e quando as medidas anteriormente citadas falharem no controle do sangramento (Quadro 13^{46,47})

Tratamento das disfunções plaquetárias adquiridas

O manejo da diátese hemorrágica associada aos distúrbios de função plaquetária adquiridos está relacionado ao tratamento da doença de base (primária). Na maioria das vezes, o distúrbio hemorrágico é leve e raramente requer tratamento específico ou profilaxia com transfusões de concentrados de plaquetas ou DDAVP.

Nas alterações induzidas por medicamentos, basta a remoção do agente causador da disfunção plaquetária. O uso de eritropoetina ou transfusões de concentrados de hemácias frequentemente corrige a anemia e o tempo de sangramento prolongado na uremia. Modalidades de tratamento adicionais utilizadas na uremia são a diálise, o DDAVP, o rFVIIa ou os estrógenos. Infusões de DDAVP também são utilizadas para a correção da tendência hemorrágica das doenças mieloproliferativas e das doenças de depósito de glicogênio.

Considerações finais

- As plaquetas são elementos essenciais para a hemostasia primária. Embora sejam fragmentos celulares, derivados dos megacariócitos medulares, as plaquetas possuem estrutura, morfologia e funções complexas e específicas.
- Define-se plaquetopenia como a contagem de plaquetas inferior a 150 × 10⁹/L.
 - Sempre se deve descartar a pseudoplaquetopenia.
- Há três mecanismos fisiopatológicos envolvidos: diminuição da produção, aumento da destruição e alteração da distribuição de plaquetas (sequestro e hemodiluição).

	Opções	Observações
Agentes fibrinolíticos	Ácido épsilon aminocapróico Ácido tranexámico Oral: 15-25 mg/kg, 3x/dia Endovenoso: 10 mg/kg, 3x/dia	
Desmopressina (DDAVP)	Subcutâneo: 0,3 mcg/kg Endovenoso: 0,3 mcg/kg em solução salina, infusão lenta, em 45 minutos	Evitar em crianças com menos de 2 anos e pacientes com evidências de aterosclerose e hipertensos descontrolados. Orientar restrição hídrica pelo risco de hiponatremia e convulsões
Transfusão de concentrado de plaquetas	De acordo com a disponibilidade e indicação podem-se utilizar plaquetas randômicas, plaquetas obtidas por aférese ou plaquetas de doador HLA selecionado	Somente quando as outras medidas falharem no controle do sangramento. Riscos: infecciosos, aloimunização, refratariedade à transfusão
Fator VII ativado recombinante (rFVIIa)13	Indicado em pacientes com TG que sejam refra- tários às tranfusões de concentrado de plaquetas	Experiência nas outras doenças plaquetárias é limitada

- As plaquetopenias hereditárias/congênitas são raras. As plaquetopenias adquiridas são as mais comuns na prática clínica, a PTI é a principal representante deste grupo.
- A PTI é uma patologia hemorrágica adquirida que se caracteriza pela ocorrência de plaquetopenia de forma crônica ou recorrente em adultos.
 - A HIT é uma doença potencialmente ameaçadora.
- A prinicipal causa de plaquetopenia por sequestro esplênico é a cirrose hepática com hipertensão portal.
- A plaquetopenia é um achado comum na infecção pelo HIV e está relacionada a diversos fatores.
- As disfunções plaquetárias hereditárias são raras, e as causas adquiridas são as prevalentes.
- Os pacientes com disfunção plaquetária hereditária devem ser admitidos em centros especializados com recursos diagnósticos, terapêuticos e com disponibilidade de atendimento 24 horas por dia.

Referências bibliográficas

- Colman RW, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, Marder VJ. Overview of Hemostasis. In: Colman RW, Clowes AW, Goldhaber SZ, Marder VJ, George JN, editors. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 5.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.1-16.
- Diz-Kuçukkaya R, Gushiken FC, Lòpez JA. Thrombocytopenia. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, editors. Williams Hematology. 7.ed. Mc Graw-Hill; 2006. p.1749-83.
- Warkentin TE, Kelton JG. Thrombocytopenia due tue platelet destruction and hypersplenism. In: Hoffman R, Benz Jr EJ, Shatill SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, editors. Hematology: basic principles and practice. 4.ed. Pennsylvania: Elsevier; 2005. p.2305-25.
- Thrombocytopenia. In: Hillman RS, Ault KA, Rinder HM, eds. Hematology in clinical practice. 4.ed. McGraw-Hill; 2005. p.339-56.
- Drachman JG. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. Blood. 2004;103:390-8.
- Sadler JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a moving target. In: Berliner N, Linker C, Schiffer CA, Bajus JL, editors. Hematology. Washington DC: American Society of Hematology; 2006. p.42-7.
- McCrae KR, Sadler JE, Cines D. In: Hoffman R, Benz Jr EJ, Hoffman R, Benz Jr EJ, Shatill SJ, Furie B, et al., eds. Hematology: basic principles and practice. 4th ed. Pennsylvania: Elsevier, 2005. p. 2287-304.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010;115:168-86.
- Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA: American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011;117(16):4190-207.

- George JN, Kojouri K. Immune thrombocytopenic purpura. In: Colman RW, Cloves AW, Goldhaber SZ, et al., editors. Hemostasis and thrombosis: Basic principles and clinical practice. 5.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1-33.
- Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. Blood. 1999;94:909-13.
- Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR; Northern Region Haematology Group. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. Br J Haematol. 2003;122:966-74.
- George JN. Clinical manifestations, diagnosis, treatment and prognosis of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. In: Rose BD, editor. UpToDate. Waltham; 2007.
- Olsson B, Andersson PO, Jernas M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LM, Wadenvik H. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Nat Med. 2003;9:1123-4.
- Ballem PJ, Segal GM, Stratton JR, Gernsheimer T, Adamson JW, Slichter SJ. Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence of both impaired platelet production and increased platelet clearance. J Clin Invest. 1987;80:33-40.
- George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood. 1996;88:3-40.
- Kosugi S, Tomiyama Y, Honda S, Kato H, Kiyoi T, Kashiwagi H, et al. Platelet-associated anti-GpIIb-IIIa autoantibodies in chronic immune thrombocytopenic purpura recognizing epitopes close to the ligand-bindig site of glycoprotein (Gp) IIb. Blood. 2001;98:18119-27.
- Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimò MT, Oliva F, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Med. 1995;98:436-42.
- Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic púrpura. Blood. 2001;97:2549-54.
- Lacey JV, Penner JA. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in the adult. Semin Thromb Hemost. 1977;3:160-74.
- Zeinad AK. Quadros de alterações hemostáticas da plaquetas Púrpura trombocitopênica idiopática. In: Brandão Neto RA, Martins HS, Neto AS, Velasco IT, Carvalho JF, editors. Prescrição de medicamentos em enfermaria. São Paulo: Atheneu; 2006. p.713-20.
- Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic púrpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. N Engl J Med. 1994;330:1560-4.
- Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic literature review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. Blood. 2004;104:2623-34.
- Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after failure of splenectomy. A systematic review. Ann Intern Med. 2004;140:112-20.
- Hoeper MM, Niedermeyer J, Hoffmeyer F, Flemming P, Fabel H. Pulmonary hypertension after splenectomy? Ann Intern Med. 1999;130:506-9.
- Bourgeois E, Caulier MT, Delarozee C, et al. Long-term follow-up of chronic autoimmune thrombocytopenic púrpura refractory to splenectomy: a prospective analysis. Br J Haematol. 2003;120:1079-88.
- Nomura S, Dan K, Hotta T, Fujimura K, Ikeda Y. Effects of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and developmente factor in patientes with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood. 2002;100:728-30.

- Kuter DJ, Bussel JB, Aledort L, et al. A phase 2 placebo controlled study evaluating the platelet count and safety of weekly dosing with a novel thrombopoietic protein (AMG531) in thrombocytopenic adult patients with immune thrombocytopenic purpura. Blood. 2004;104:148a-9a.
- Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med. 2006;355:809-17.
- Warkentin TE. Think of HIT. In: Berliner N, Linker C, Schiffer CA, Bajus JL, editors. Hematology. Washington DC: Am Soc Hematology; 2006. p.408-14.
- Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. J Thromb Haemost. 2003;1: 1471-8.
- Links LA, Dans AL, Moores LK et al. Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia. CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e4955–e530S.
- van der Bemt PMLA, Meyboom RHB, Egberts ACG. Drug-induced immune thrombocytopenia. Drug Saf. 2004;27:1243-52.
- Drug-induced immune thrombocytopenia that increases platelet destruction results from antibody-related mechanisms. Drug Ther P erspect. 2005;21:18-20.
- George JN, Chong B, Li Xiaoning. Drug-induced thrombocytopenia. In: Colman RW, Clowes AW, Goldhaber SZ, Marder VJ, George JN, editors. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 5.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.1095-102.
- Landaw AS. Aproach to the adult patient with throbocytopenia. In: Rose BD, editor. UpToDate. Waltham, 2007.
- Levine SP. Miscellaneous causes of thrombocytopenia. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrobe's clinical hematology. 11.ed. Philadelphia: Lippincott Willians & Wilkins; 2004. pp.1565-72.
- Spahn DR, Ronaint R. Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. Br J Anaesth. 2005;95:130-9.
- Henry DH, Hoxie JA. Hematologic manifestations of AIDS. In: Hoffman R, Benz Jr EJ, Shatill SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, editors. Hematology: basic principles and practice. 4th ed. Pennsylvania: Elsevier; 2005. pp.2585--612.
- Bolton-Maggs PHB, Chalmers EA, Collins PW, Harrison P, Kitchen S, Liesner RJ, et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. Br J Haematol. 2006;135:603-33.

- Nurden AT, Nurden P. Inherited disorders of platelet function: selected updates. J Thromb Haemost. 2015;13 (Suppl 1):S2-S9.
- Nurden AT, George JN. Inherited abnormalities of the platelet membrane: Glanzmann thrombastenia, Bernard-Soulier syndrome, and other disorders. In: Colman RW, Clove AW, Goldhaber SZ, Marder VJ, George JN, editors. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. pp.987-1010.
- Rao AK. Hereditary disorders of platelet secretion and signal transduction. In: Colman RW, Cloves AW, Goldhaber SZ, et al., editors. Hemostasis and thrombosis: Basic principles and clinical practice. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp.961-74.
- Ramasamy I. Inherited bleeding disorders: disorders of platelet adhesion and aggregation. Crit Rev Oncol Hematol. 2004;49:1-35.
- Rao KA. Acquired qualitative platelet defects. In: Colman RW, Clove AW, Goldhaber SZ, Marder VJ, George JN, editors. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 5.ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. pp.1045-60.
- Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. Blood. 1997;90:2515-21.
- Poon MC, D'Oiron R, Von Depka M, Khair K, Negrier C, Karafoudou A, et al. Prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration to patients with Glanzmann's thrombastenia: results of an international survey. J Thromb Haemost. 2004;2:1096-103.
- Imbach P. Historical aspects and present knowledge of idiopathic thrombocytopenic púrpura. British Journal of Haematology 2002; 119:894-900.
- Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, et al. Intravenous anti-D treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: Experience in 272 patients. Blood 1997; 89: 2689.
- Chong BH, Gallus AS, Cade JF, Magnani H, Manoharan A, Oldmeadow M, Arthur C, Rickard K, Gallo J, Lloyd J, Seshadri P, Chesterman CN. Prospective randomized open-label comparison of danaparoid with dextran 70 in the treatment of heparin-induced thrombocytopaenia with thrombosis. Thromb Haemost 2001; 86:1170-5.

Trombofilias Hereditárias

Elbio Antonio D'Amico Erica Okazaki Paula Ribeiro Villaça Audrey Kruse Zeinad Valim

SUMÁRIO

Introdução, 137
Deficiência de antitrombina, 137
Deficiências das proteínas C e S, 138
Fator V de Leiden, 139
Mutação G20210A da protrombina, 140
Referências bibliográficas, 140

Introdução

Em condições fisiológicas, o processo de coagulação está sob controle de vários inibidores que limitam a formação do coágulo para as proximidades da lesão vascular, evitando, assim, a propagação do trombo¹. Esse delicado equilíbrio pode ser rompido quando há aumento da atividade pró-coagulante de um dos fatores da coagulação ou redução da atividade dos anticoagulantes naturais, podendo levar à formação de um trombo¹.

Em 1856, Virchow postulou a teoria da tríade para explicar a etiologia da trombose, na qual há participação da lesão da parede vascular, estase sanguínea e hipercoagulabilidade. Porém, atualmente aceita-se que a combinação de estase sanguínea e hipercoagulabilidade é crucial para a ocorrência do tromboembolismo venoso (TEV), que é constituído principalmente por fibrina e eritrócitos. Por outro lado, as plaquetas, fundamentais na hemostasia primária desempenham papel principal no desenvolvimento da trombose arterial. Dessa maneira, o termo trombofilia é hoje empregado para descrever a tendência para a ocorrência de TEV (não trombose arterial), em decorrência de anormalidades da coagulação que podem ser hereditárias, adquiridas ou mistas². As trombofilias hereditárias incluem as mutações com perda de função dos genes que codificam para as proteínas anticoagulantes naturais (antitrombina, proteínas C e S), bem como para as mutações com ganho de função dos genes que codificam para o fator V (fator V de Leiden) e protrombina (protrombina G20210A) (Tabela 1)2.3. Observam-se diferenças clínicas nas apresentações das trombofilias por perda de função em relação às com ganho de função. Nos primeiros casos, os eventos trombóticos tendem a acontecer em idade mais jovem, podendo ser tromboses idiopáticas ou secundárias, com maior probabilidade de história familiar e de recorrência trombótica. Não se sabe se essas diferenças são decorrentes de maior trombogenicidade das anormalidades por perda de função ou são fatores relacionados com os estudos realizados⁴.

Deficiência de antitrombina

A antitrombina (AT) é uma proteína plasmática, produzida pelo figado, que pertence ao grupo das serpinas, as quais, caracteristicamente, formam complexos estequiométricos com serinoproteases-alvo3. Dessa maneira, a antitrombina forma complexos com a trombina e o fator Xa, e também, em menor extensão, com os fatores IXa, XI, XIIa, ativador tecidual do plasminogênio (tPA), uroquinase, tripsina, plasmina e calicreína3.5. O resultado dessas reações é a redução da geração também da meia-vida da trombina², que, além do sítio responsável pela inativação do fator da coagulação, apresenta um sítio ligador de heparina^{2,6}. A ação anticoagulante da AT é aumentada em no mínimo mil vezes por ação da heparina e de outros glicosaminoglicanos, como o sulfato de heparana, presentes na superficie endotelial7. Como a heparina não está presente na circulação em condições fisiológicas, admite-se que o sulfato de heparana, presente no endotélio vascular, seja o principal responsável por incrementar esse mecanismo em condições normais7. As concentrações de antitrombina plasmática reduzem por efeito de estrogênios e da heparina3.

A deficiência da antitrombina é transmitida de maneira autossômica dominante e se associa ao risco elevado de TEV (aproximadamente 1% por ano)^{2,3}. A prevalência em pacientes não selecionados com um primeiro episódio de TEV é inferior a 2%³. Durante a infância podem ocorrer eventos de tromboses arterial e venosa³.

Atualmente, mais de 250 mutações levando à perda funcional foram identificadas no gene da antitrombina, que se localiza no cromossomo 1q23-25. São descritas mutações missence e nonsense, inserções e deleções, a maioria delas causa redução das concentrações plasmáticas da

	Antitrombina	Proteína C	Proteína S	Fator V	Fator II
Localização do gene	1q23-25	2q13-14	3p11	1q21-22	11p11-q12
Tipo de mutação	Perda de função	Perda de função	Perda de função	Ganho de função Arg506GIn	Ganho de função G20210A
Frequência na população geral	0,02%	0,2-0,4%	0,7-2,3%	2-1096	2-4%
Defeito funcional	Redução da inibição dos fatores X e II	Redução da inativação dos fatores Va e VIIIa	Redução da inativação dos fatores Va e VIIIa	Resistência à ação da proteína C ativada	Aumento das concentrações de fator II
Risco de TEV	10 vezes	4-5 vezes	4-5 vezes	4-5 vezes	3-4 vezes

AT ou redução da capacidade de interagir com os fatores da coagulação ou com a heparina².

São descritos dois tipos de deficiência hereditária de antitrombina: (a) tipo I: a mais comum e caracterizado por redução proporcional da atividade funcional e das concentrações antigênicas da AT (defeito quantitativo); (b) tipo II: quando as concentrações plasmáticas da AT são normais ou próximas do normal, mas com redução funcional, em decorrência de uma proteína com alteração de função (defeito qualitativo). A deficiência de AT tipo II pode resultar de defeito acometendo o sítio reativo da AT (II_{RS}), o sítio ligador de heparina (II_{HBS}) ou ambos, ou efeito pleiotrópico (II_{PE}). As homozigoses estão principalmente nos pacientes com tipo II_{HBS} e cursam com baixo risco trombótico.

Das trombofilias hereditárias conhecidas, a deficiência de AT é a que causa maior risco de TEV, tendo associação fraca com a ocorrência de eventos trombóticos arteriais. Os eventos de TEV não são comuns durante as primeiras duas décadas de vida, possivelmente em decorrência do efeito protetor dos elevados níveis plasmáticos de alfa-2-macroglobulina, que é outro importante inibidor da trombina7. O risco trombótico aumenta significativamente após os 20 anos de idade e próximo dos 50 anos, aproximadamente 50% dos portadores de deficiência de AT terão um episódio de TEV7. Os pacientes com deficiência de AT podem apresentam resistência ao tratamento com heparina, necessitando de maiores doses desse anticoagulante para atingir valores terapêuticos do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA). As portadoras de deficiência de AT cursam com maior risco de TEV durante o período gestacional se não fizerem uso de anticoagulação profilática⁷⁻¹⁰.

Deficiências das proteínas C e S

A proteína C (PC) é um zimogênio de síntese hepática dependente da vitamina K, que sofre ativação na superfície da célula endotelial, por ação da trombina ligada ao endotélio por meio de um receptor, a trombomodulina^{2,3}. A ligação da trombina à trombomodulina faz com que esta serinoprotease perca a atividade pró-coagulante, passando a atuar como inibidor, ao ativar a PC em PC ativada (APC)³. Ao se ligar ao receptor endotelial de proteína C (EPCR), a PC aproxima-se do complexo proteína C trombomodulina, acelerando a ativação¹¹. A APC forma complexos inativos com inibidores de serinoproteases, principalmente o inibidor da PC, mas também protease nexin, alfa-1-antitripsina e alfa-2-macroglobulina³.

A APC, na presença da proteína S (PS), degrada o fator Va (FVa) e o fator VIIIa (FVIIIa), reduzindo a geração de trombina^{2,11}. A inativação do fator Va acontece inicialmente pela clivagem rápida da Arg506, seguida da clivagem mais lenta da Arg306. A primeira dessas quebras afeta parcialmente a atividade do FVa, enquanto a inativação total ocorre após a quebra da ligação Arg30611. Esta segunda clivagem é estimulada 20 vezes por ação da PS3. A inibição do FVIIIa também é bifásica, com uma primeira quebra Arg562 e a segunda Arg336. A inativação do FVIIIa pela APC é aumentada pela PS e pelo fator V, que funcionam como cofatores dessa reação3,12. A atividade anticoagulante da PS também é atribuída à interação com o complexo protrombinase3. Além disso, na presença de fosfolípides e íons cálcio³, a PS aumenta em aproximadamente 10 vezes a inibição do fator Xa pelo inibidor alfa da via do fator tecidual (TFPI-alfa)3.

A PS é produzida principalmente pelos hepatócitos, também demonstrada em células endoteliais e plaquetas³. As concentrações plasmáticas de PS são mais baixas nas mulheres com idade inferior a 45 anos, durante a gestação e sob uso de contraceptivos orais3. Na circulação, pode-se encontrar a PS formando complexos inativos com a proteína ligadora da fração C4b do complemento (C4BP) ou na forma livre². Esta forma livre da PS, que corresponde a aproximadamente 40% do total circulante, é que desempenha a atividade de cofator da APC. A C4BP é uma proteína multimérica, com 6 a 7 cadeias alfa, com ou sem cadeia beta, e somente essas isoformas com cadeias beta (CABP-beta+), que correspondem a 80% do total circulante, apresentam capacidade de ligar à PS. Nas reações de fase aguda, as citoquinas inflamatórios estimulam os genes C4BP-alfa, C4BP-beta e PROS1, com elevação das concentrações plasmáticas de C4BP3.

As deficiências das PC e PS são transmitidas como características autossômicas dominantes com penetrância incompleta^{2,3}. Estudos prospectivos com indivíduos assintomáticos de famílias trombofilicas mostram incidência de TEV em 0,5% por paciente por ano no caso da

deficiência de PC, e de 0,5% a 1,65% quando da deficiência de PS³.

Os pacientes homozigotos com concentrações indetectáveis de PC apresentam fenótipo clínico muito grave, compreendendo complicações trombóticas ao nascimento, incluindo a púrpura neonatal fulminante (purpura fulminans), com lesões de pele que evoluem para necrose e gangrena^{2,3}. Admite-se que essa forma é de transmissão recessiva, com pais assintomáticos e com aproximadamente metade da concentração normal de PC³. A homozigose para a deficiência da PS é uma condição rara, associada com trombose grave, incluindo a necrose de pele neonatal e purpura fulminans^{2,3}.

Para o diagnóstico e a classificação da deficiência da PC empregam-se testes imunológicos, que quantificam a concentração da proteína, e testes funcionais, que avaliam as atividades enzimática ou anticoagulante. Na deficiência quantitativa da PC, ou tipo I, há menor síntese de uma proteína C normal; assim sendo, todos os três testes resultam abaixo do normal. Na deficiência qualitativa, ou tipo II, ocorre produção de uma proteína funcionalmente anormal. Caso a anormalidade afete o sítio catalítico da proteína C, observam-se reduções dos testes amidolítico e de coagulação; quando altera a interação da PC com o cálcio, fosfolípides ou substratos macromoleculares (FV e FVIII), somente os testes de coagulação estão alterados³.

Existem três tipos de deficiência de PS de acordo com a sua concentração total, a concentração de PS livre e a atividade de cofator de APC. Na deficiência tipo I (defeito quantitativo), há redução da atividade da PS e da forma antigênica total e livre. Na deficiência tipo II (defeito qualitativo), a PS antigênica total e livre é normal, mas com reduzida atividade de cofator de APC. A deficiência de PS tipo III (defeito quantitativo) caracteriza-se por baixa atividade funcional e das concentrações de PS antigênica livre, e proteína S total normal².

Fator V de Leiden

O fator V é uma glicoproteína de cadeia única, produzida pelo figado. Além da forma livre circulante no plasma, ele também está presente nos grânulos alfa das plaquetas, correspondendo a aproximadamente 25% do conteúdo total de fator V do sangue. Durante o processo de coagulação, o fator V plaquetário é secretado pelas plaquetas13. A ativação do fator V em fator V ativado (FVa) acontece quando a trombina e o fator Xa clivam ligações peptídicas do fator V localizadas nas posições 709, 1.018 e 1.5453. Dessa maneira, o FVa é constituído por uma cadeia pesada e uma cadeia leve, associadas não covalentemente por íons cálcio3,13. O FVa é um cofator essencial para o fator Xa, no complexo protrombinase, que aumenta a taxa de conversão de protrombina em trombina em 103 a 105 vezes3. A inativação da atividade procoagulante do FVa acontece pela clivagens das posições Arg306, Arg506 e Arg679 pela APC. A clivagem da ligação Arg506 é fundamental para a exposição das posições Arg306 e Arg679, mas resulta em inativação parcial do FVa, que continua com aproximadamente 40% da atividade pró-coagulante. Para a inativação completa do FVa é necessária a quebra da ligação Arg306, o sítio Arg679 menos importante^{3,13}. O fator V também apresenta ação anticoagulante, ao ter efeito de cofator na APC, reduzindo a atividade do FVIIIa após a clivagem na posição 506³.

Em 1994, Bertina et al. descreveram uma troca de guanina por adenina na posição 1.691 do gene do FV, resultando na mutação Arg506 conhecida como fator V de Leiden¹³. Essa mutação causa menor resposta anticoagulante à APC e maior geração de trombina, uma vez que o FV Leiden é inativado 10 vezes mais lentamente do que o FV normal. Contudo, outros mecanismos podem contribuir para o estado de hipercoagulabilidade associado ao FV Leiden, como menor atividade de cofator para a APC para a inativação do FVIIIa^{3,14}.

A prevalência do FV Leiden é elevada na população caucasiana, mas é baixa em populações nativas da Ásia, África e Austrália. A frequência nos caucasianos varia de 2 a 15%, é rara nos orientais¹³.

O risco de trombose venosa profunda em portadores do FV Leiden em heterozigose é aproximadamente 5 vezes maior do que na população controle3. A associação com embolia pulmonar é mais fraca do que com a trombose venosa profunda (< 10 versus 15 a 25%, respectivamente), tendo como explicação a formação de trombos mais estáveis e aderentes, com menor tendência à fragmentação e à embolização15. Os trabalhos mostram que o FV Leiden é um estado trombofílico mais leve do que as heterozigoses para as deficiências dos inibidores fisiológicos da coagulação. Estima-se que a probabilidade de ocorrência de trombose durante a vida de um portador do FV Leiden em heterozigose esteja entre 5 e 10%³. A prevalência de FV Leiden em homozigose na população geral é de aproximadamente 1 em 1.000 a 2.500 indivíduos, com complicações trombóticas menos graves do que as formas homozigóticas das deficiências de PC e PS^{2,3}. Em homozigose, o risco de trombose venosa do FV Leiden aumenta 30 a 140 vezes, mas quando da ocorrência do primeiro evento trombótico, frequentemente também estão associados outros fatores de risco ambientais ou genéticos3.

Revisões sistemáticas mostram que o risco de recorrência trombótica venosa em portadores de FV Leiden em heterozigose é de aproximadamente 1,4. Como essa é considerada uma taxa baixa, não há necessidade de tratamento anticoagulante por longo tempo após o primeiro evento de trombose venosa em heterozigotos do FV Leiden³. Também não é elevada a taxa de recorrência trombótica em homozigotos para o FV Leiden e o FII G20210A ou para os pacientes com dupla heterozigose do FV Leiden e FII G20210A³. Uma vaga possível ligação entre o fator V Leiden e eventos de trombose arterial¹³. Embora existam trabalhos sugerindo 20% de risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) e odds ratio (OR) entre 1,54 e 3,4 para IAM prematuro ou em mulheres jovens tabagistas, qualquer associação entre IAM e fator V Lei-

den seria fraca e não justificaria a investigação em pacientes com doença arterial coronariana. O mesmo também pode-se dizer com relação entre acidente vascular encefálico isquêmico e o FV Leiden³.

Dois tipos de exames laboratoriais podem ser empregados para o diagnóstico do fator V Leiden: o teste funcional da resistência à proteína C ativada e o teste genético de identificação do fator V Leiden. Os testes funcionais de segunda geração apresentam boa especificidade para FV Leiden, mas é mandatória a confirmação por detecção genética direta. O teste genético para a detecção do FV Leiden baseia-se na amplificação por reação em cadeia da polimerase (PCR) do éxon X do gene do fator V³.

Outras variantes alélicas do gene do fator V foram descritas e duas são as mais interessantes: o fator V Arg306Thr, ou fator V Cambridge, e o fator V Arg306Gly, ou fator V Hong Kong. A primeira delas parece ser pouco comum, enquanto a segunda é frequente em algumas populações chinesas, com prevalência aproximada de 5% em Hong Kong^{3,13}. Contudo, são mutações não associadas ao maior risco de trombose venosa³.

Mutação G20210A da protrombina

A substituição de uma guanina por adenina na posição 20210 da região 3' não traduzida do gene da protrombina (localizado no cromossomo 11p11-q12) é uma mutação que aumenta as concentrações plasmáticas de protrombina em aproximadamente 30%². Com isso haveria maior geração de trombina ou inibição da inativação do FVa mediada pela proteína C ativada³.

A prevalência da mutação da protrombina (FII) é elevada em caucasianos e baixa em asiáticos e americanos afrodescendentes. Estima-se que a frequência do FII G20210A na população caucasiana varie de 1 a 6%^{2,13}.

A heterozigose do FII G20210A aumenta o risco de trombose venosa em 3 a 4 vezes em relação à população normal². Assim, os portadores em heterozigose da mutação G20210A apresentam baixo risco trombótico e a maioria deles não apresentará evento trombótico precoce². A OR de recorrência trombótica venosa em heterozigotos é de 1,4 e recentemente demonstrou-se não haver maior risco de recorrência trombótica em homozigotos para o FII G20210A³. Como para o FV Leiden, a associação entre o FII G20210A e trombose arterial seria fraca. Contu-

do, em populações com baixo risco de eventos trombóticos arteriais (como mulheres jovens), a FII G20210A aumentou a taxa de risco para IAM 4 vezes. Em pacientes com idade inferior a 55 anos, a OR seria de 1,863.

Para o diagnóstico da mutação G20210A da protrombina, o único método confiável é a amplificação da região 3' não traduzida do gene do FII³. Embora os indivíduos com a mutação G20210A do gene da protrombina apresentem maiores concentrações de protrombina, este fenótipo não pode ser empregado para finalidade diagnóstica, já que existe grande sobreposição com valores normais³.

Referências bibliográficas

- Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. Thrombotic risk factors: Basic pathophysiology. Crit Care Med. 2010;38(Suppl):S3-9.
- Mannucci PM, Franchini M. Classic thrombophilic gene variants. Thromb Haemost. 2015;114(4).
- Emmerich J, Aiach M, Morange PE. Thrombophilia Genetics. In: Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, Gilbert C, White I (eds.). Hemostasis and Thrombosis Basic Principles and Clinical Practice. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2013. pp. 962-72.
- Cushman M. Inherited risk factors for venous thrombosis. Hematology 2005 American Society of Hematology Education Program Book, 2005. pp.452-7.
- Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. Haemophilia. 2088;14:1229-39.
- Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9.ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:e24S-43S.
- Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. Haemophilia. 2008;14:1229-39.
- Pascual C, Munöz C, Huerta AR, Rus GP, Ortega V, Corral J, et al. A new case of successful outcome of pregnancy in a carrier of homozygous type II (L99F) antithrombin deficiency. Blood Coag Fibrinol. 2014;25:74-5.
- Alguel G, Jochmans K, Simanek R, Ay C, Quehenberger P, Langer M, et al. Successful outcome in a pregnant woman with homozygous antithrombin deficiency. Thromb Haemost. 2007;98:1377-8.
- Rogenhofer N, Bohlmann MK, Beuter-Winkler P, Würfel W, Rank A, Thaler CJ, et al. Prevention, management and extent of adverse pregnancy outcomes in women with hereditary antithrombin deficienc. Ann Hematol. 2014;93:385-92.
- Castoldi E, Rosing J. APC resistance: biological basis and acquired influences. Thromb Haemost. 2010;8:445-53.
- Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, Margaglione M, Stefano VD, Cumming T, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism – pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. Thromb Haemost. 2001;86:809-16.
- Nicolaes GAF, Dahlbäck B. Factor V and thrombotic disease. Description of a Janus-faced protein. Arteriosclerosclerosis Thromb Vasc Biol. 2002;22:530-8.
- Mens TEv, Levi M, Middeldorp S. Evolution of factor V Leiden. Thromb Haemost. 2013;110:23-30.
- Stralen KJV, Doggen CJM, Bezemer ID, Pomp ER, Lisman T, Rosendaal FR. Mechanisms of the factor V Leiden paradox. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28:1872-7.

Diagnóstico Laboratorial das 115 Alterações da Hemostasia

Tania Rubia Flores da Rocha Elbio Antonio D'Amico Dalton de Alencar Fischer Chamone

SUMÁRIO

Introdução, 141

Diagnóstico laboratorial de doenças hemorrágicas, 141

Testes de triagem, 141

Determinação dos fatores de coagulação (provas específicas), 143

Diagnóstico laboratorial das hemofilias A e B, 145

Testes laboratoriais para a investigação de alteração da

hemostasia primária - plaquetas, 146

Diagnóstico laboratorial de doença de von Willebrand, 149

Diagnóstico laboratorial de trombofilia, 150

Antitrombina, 151

Proteína C, 151

Proteína S. 151

Pesquisa de fator V ativado (Va) resistente à PC ativada - (APC

resistência), 152

Disfibrinogenemia, 152

Testes de triagem para a detecção de AL, 153

Marcadores da coagulação, 156

D-dímero, 156

Fragmento 1+2(F1+2)/FPA/TAT/PAP, 157

Controle laboratorial dos anticoagulantes, 157

Anticoagulantes orais, 157

Heparinas, 157

Pesquisa de anticorpo anti-heparina, 158

Considerações finais, 158

Referências bibliográficas, 158

Introdução

Nas últimas décadas, o diagnóstico laboratorial das doenças hemorrágicas e trombóticas tem alcançado grandes avanços e consequentemente auxiliado no tratamento de muitos pacientes.

A introdução de novas metodologias, reagentes mais sensíveis e específicos e equipamentos mais modernos favoreceram à obtenção de resultados mais confiáveis, com maior exatidão e precisão. Além disso, deve-se considerar a introdução, na prática laboratorial, de programas de controle de qualidade externos que avaliam o desempenho do laboratório, bem com orientam a correção de possíveis erros, cometidos quando ocorrem não conformidades dos resultados.

A escolha dos testes que contribuem para elucidar as causas de manifestações trombóticas e hemorrágicas depende de alguns aspectos: (1) a história clínica do paciente é de extrema importância na investigação laboratorial, principalmente de pacientes que apresentam tendência hemorrágica de caráter leve, com testes de triagem normais. Nesses casos, a investigação passa a ser mais específica; (2) frequentemente, é difícil decidir o valor clínico de uma prova quando o resultado revela leve alteração. Nesse caso, deve-se repetir o teste, em especial quando se suspeita da doença de von Willebrand; (3) o estudo familiar é de extrema importância na confirmação do diagnóstico, principalmente em se tratando de crianças.

Diagnóstico laboratorial de doenças hemorrágicas

Testes de triagem

A investigação de uma possível doença hemorrágica deve incluir testes que avaliem as hemostasias primária e secundária, empregando-se inicialmente os testes de triagem, cujos resultados determinarão os estudos subsequentes para o diagnóstico.

Testes de triagem da hemostasia secundária - coagulograma Tempo de protrombina

O tempo de protrombina (TP) avalia a eficiência da via extrínseca da coagulação (fatores VII, X, V, II), medindo a formação do coágulo plasmático, na presença de fosfolípide (tromboplastina) e fator tecidual1.

Os resultados são expressos em tempo de coagulação em segundos, relação dos tempos (paciente/normal), relação normatizada internacional (INR) e atividade da protrombina, calculada a partir de uma curva-referência construída por várias diluições de um pool de plasmas

Interpretação: TP prolongado é indicativo de concentração reduzida de um ou mais fatores da via extrínseca, deficiência de vitamina K, doença hepática ou uso de medicamentos.

Tempo de tromboplastina parcial ativado

O teste mede o tempo de coagulação do plasma, na presença de tromboplastina parcial (cefalina), que substitui os fosfolípides de membrana plaquetária, e de um ativador da fase de contato da coagulação (caulim, sílica ou ácido elágico)¹.

O tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) reflete a integridade do sistema intrínseco da coagulação (pré-calicreína, cininogênio de alto peso molecular, fatores XII, XI, IX e VIII), mas também se altera nas deficiências dos fatores da via comum (fatores V, X, protrombina e fibrinogênio) e a presença de inibidores.

Os resultados são expressos em tempo de coagulação em segundos e relação dos tempos (paciente/normal).

Interpretação: o prolongamento do TTPa pode ser devido à coleta de sangue inadequada, causa muito frequente, deficiência dos fatores da via intrínseca, presença de inibidores específicos ou de interferência.

Tempo de trombina

O tempo de trombina (TT) reflete a ação da trombina exógena sobre o fibrinogênio plasmático, mas exclui a participação do fator XIII da coagulação¹.

Muitos laboratórios substituem o TT pela determinação do fibrinogênio pelo método de Clauss, que utiliza trombina dez vezes mais concentrada comparada a do TT. Porém, o método de Clauss não detecta níveis elevados de produtos de degradação de fibrina e fibrinogênio e a contaminação com heparina, que, além de prolongar consideravelmente o TT, impede a correção na mistura com plasma normal.

Interpretação: valores prolongados evidenciam baixa concentração de fibrinogênio (< 100 mg%); fibrinogênio qualitativamente anormal (disfibrinogenemia congênita ou adquirida); inibidores de polimerização de fibrina (produtos de degradação de fibrina e fibrinogênio e imunoglobulinas); antitrombina (AT) anormal e heparina na amostra. Dada à alta sensibilidade à heparina, quantidades de 0,05 U/mL são suficientes para prolongar o tempo de coagulação do TT por mais de 2 minutos.

Após a detecção da alteração dos testes de triagem da hemostasia secundária, antes de prosseguir com os testes específicos, é recomendável o estudo das misturas a 50% (uma parte do plasma teste e uma parte do pool de plasmas normais) para investigar se o prolongamento do teste está relacionado à deficiência de fator ou a anticorpos no plasma que interfeririam na normalização dos tempos de coagulação (inibidores específicos de fator de coagulação e ou inespecíficos)².

Interpretação do estudo das misturas

Na alteração somente do TP, sem uso de anticoagulante oral se, após a mistura do plasma do paciente com o pool normal o resultado retornar à faixa de normalidade, a maior suspeita é a de deficiência do fator VII, a próxima etapa é a determinação de atividade deste fator para a confirmação dos baixos níveis. Caso não haja correção, após a confirmação da baixa atividade do fator VII, deve-se quantificar os títulos de inibidor do fator de acordo com o método Bethesda modificado (Figura 1).

No caso de alteração somente do TTPa, o primeiro passo é verificar se o prolongamento seria decorrente de deficiência de algum fator da via intrínseca ou da presença de inibidor. Para tanto, deve ser realizado o teste da mistura. Se não houver correção imediata, dependendo da manifestação clínica do paciente, assintomático ou com tromboembolismo venoso ou arterial, a suspeita é a presença de anticoagulante lúpico. Mas se o paciente apresentar manifestações hemorrágicas, a não correção pode indicar a presença de inibidor de fator IX ou outro fator da via intrínseca. O inibidor do fator VIII:C é tempo e temperatura-dependente e é detectado pela mistura mantida a 37°C por 2 horas. Se ao final desse tempo o TTPa permanecer prolongado, a amostra deve seguir para a quantificação dos títulos deste inibidor.

Rotineiramente são encontrados casos em o TTPa se normaliza após a mistura a 50% imediata e após 2 horas de incubação a 37°C e os fatores da via intrínseca, quando determinados, apresentam níveis na faixa de referência de normalidade. Possivelmente, a correção se deva a inibidores fracos transitórios, muitas vezes associados a infecções virais. Esses inibidores são detectados apenas pela alteração do TTPa, mas quando realizada a mistura de 4 partes do plasma do paciente e 1 parte do plasma normal ocorre o prolongamento do tempo de coagulação (Figura 2).

Nos casos em que tanto o TP quanto o TTPa estiverem alterados e o paciente não faz uso de anticoagulante
oral deve-se repetir os testes, mas a 50% com pool de plasmas normais. Se não houver correção, a suspeita é a presença de inibidor de algum fator da via comum. Caso contrário, devem-se determinar os fatores das vias intrínseca
e extrínseca. As deficiências de múltiplos fatores podem
ocorrer na deficiência de vitamina K, uso de cefalosporina e nas hepatopatias. Nessas situações, os níveis plasmáticos de fibrinogênio e dos produtos de degradação de fibrina e fibrinogênio (PDF) são normais. Caso estiverem
alterados, é indicativo de hepatopatia grave, coagulopatia

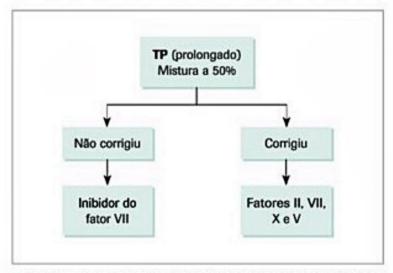
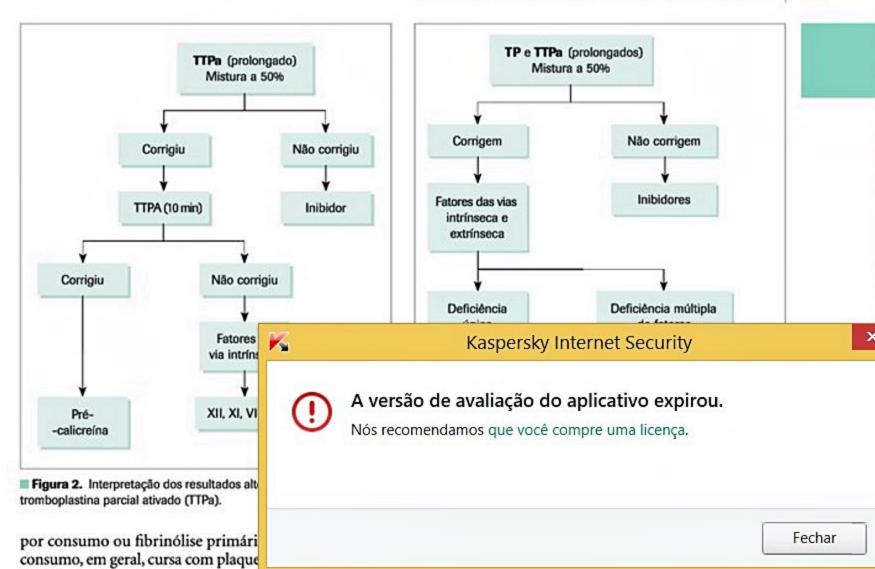


Figura 1. Interpretação dos resultados alterados do teste tempo de protrombina (TP).



Quando o prolongamento é predominantemente do TT, deve-se afastar a contaminação por heparina na amostra, se coletada de cateter de longa permanência, mantido com heparina sem descarte do volume recomendado (10 mL). As amostras contaminadas com heparina apresentam o TT incoagulável e o TTPa prolongado. O anticoagulante pode ser retirado da amostra citratada com resinas de troca iônica, ou por adição de heparinase, sem que ocorra ativação dos fatores de coagulação. Se o prolongamento não for decorrente da contaminação de heparina, a mistura a 50% com plasma normal deve ser realizada. Se não houver correção, a maior suspeita é de altos níveis plasmáticos de PDF ou disproteinemias. Caso haja correção, o próximo passo é a determinação funcional e quantitativa do fibrinogênio plasmático. A diminuição da função e da quantidade do fibrinogênio indica hipo ou afibrinogenemia e apenas da função, disfibrinogenemia (Figura 4).

Pacientes que apresentam sangramentos com característica de alteração da hemostasia secundária e provas de triagem normais devem ter investigada a deficiência do fator XIII.

Determinação dos fatores de coagulação (provas específicas)

Quando há suspeita de deficiência de fator por estudo das misturas e/ou história familiar, é indicada a determinação específica dos fatores de coagulação. Rotineira-

Figura 3. Interpretação dos resultados alterados dos testes tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa).

mente é realizada por método coagulométrico de um estágio, utilizando como reagentes o plasma deficiente do fator a ser pesquisado, a tromboplastina, no caso dos fatores da via extrínseca da coagulação, a cefalina no caso dos fatores da via intrínseca e trombina para a determinação da atividade do fibrinogênio.

Previamente, é realizada a curva de calibração específica do fator estabelecida mediante as determinações dos tempos de coagulação correspondentes às várias diluições em solução tamponada de um plasma conhecido, denominado plasma-padrão ou referência (1/10; 1/20; 1/40; 1/80; 1/160; 1/320; 1/640). Após a obtenção dos tempos de coagulação referentes a cada diluição do plasma calibrador é traçada uma curva em papel dilogarítmo, a abscissa corresponde à atividade do fator e a ordenada ao tempo de coagulação.

O anticoagulante lúpico (AL) na amostra não só prolonga o TTPa como também interfere na determinação dos fatores da via intrínseca da coagulação, resultando em valores falsamente baixos. Nesses casos, a determinação do fator de coagulação deve ser realizada em várias diluições do plasma-teste (1/10, 1/20, 1/40...) para a retirada da interferência do anticorpo antifosfolípide na reação¹.

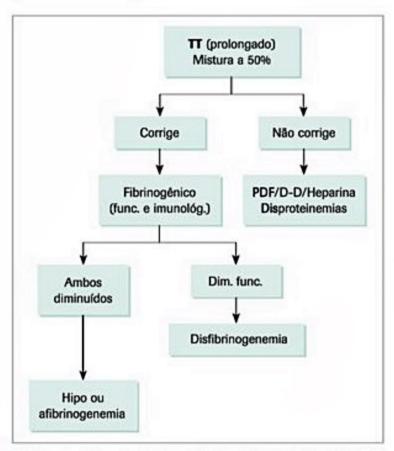


Figura 4. Interpretação dos resultados do tempo de trombina (TT).

Outra possibilidade de determinação dos fatores de coagulação, principalmente quando houver interferência do anticoagulante lúpico, é a utilização do método colorimétrico ou cromogênico. Os substratos cromogênicos são substâncias sintéticas cujos peptídeos são compostos de três aminoácidos similares à sequência peptídica do sítio de ataque do fator a ser investigado, ligado a um radical de p-nitroanilina. Por método direto, a enzima (fatores VIII:C, V, XII, t-PA) atua diretamente sobre o substrato sintético e a concentração de p-nitroanilina liberada será proporcional à concentração da enzima. Já o método indireto é utilizado para a determinação dos inibidores fisiológicos (AT, heparina, alfa-2-antiplasmina, PAI, alfa-2-macroglobulina4, cuja liberação de nitroparanitroanilina é inversamente proporcional à atividade do inibidor.

Determinação do fibrinogênio

O fibrinogênio é uma glicoproteína presente no plasma e nos grânulos plaquetários alfa. É o fator de coagulação em maior concentração plasmática, também denominado proteína de fase aguda em razão do rápido aumento na circulação em resposta a processos inflamatórios e neoplásicos. O fibrinogênio é produzido no fígado e convertido em fibrina durante a coagulação. Em caso de deficiência plasmática, promove sangramento de caráter leve a grave dependendo dos níveis plasmáticos. Níveis diminuídos de fibrinogênio podem indicar afibrinogenemia congênita, hipofibrinogenemia, coagulação intravascular disseminada (CID), fibrinólise primária ou secundária, doença hepática grave, câncer metastático ou lesões da medula óssea. Trauma ou complicações obstétricas podem também causar níveis baixos. Os níveis de fibrinogênio abaixo de 100 mg/dL impedem a interpretação dos testes de coagulação que tenham um coágulo de fibrina como um ponto final. Os níveis elevados podem ocorrer durante o terceiro trimestre da gravidez e em mulheres que tomam contraceptivos orais⁵.

Os defeitos genéticos que levam à síntese reduzida como afibrinogenemia ou hipofibrinogenemia e/ou a liberação de moléculas de fibrinogênio alteradas (disfibrinogenemia) são raros, enquanto as formas adquiridas de hipofibrinogenemias e disfibrinogenemias são mais frequentes.

Métodos de determinação de fibrinogênio Fibrinogênio derivado do TP

Esse teste é amplamente utilizado nas rotinas laboratoriais. Apesar de rápido e barato, segundo alguns autores, pode mostrar falsa elevação em algumas manifestações clínicas por não considerar a qualidade da fibrina, além disso sofre interferência de heparina e anticoagulantes orais⁵.

Clauss (funcional)

O teste de Clauss avalia a qualidade e a quantidade do fibrinogênio com adição de alta concentração de trombina, cerca de 100 U/mL, no plasma diluído e, posteriormente, a medição do tempo de coagulação. O resultado é calculado a partir da curva de calibração construída com um plasma calibrador de concentração conhecida para o fibrinogênio em várias diluições.

A realização do teste manualmente é relativamente demorada e de difícil visualização da formação do coágulo, principalmente nas diluições em que a concentração do fibrinogênio estiver baixa. A determinação mais segura requer a utilização de equipamentos com técnicas foto-ópticas ou mecânicas cujos coeficientes variam de 3 a 7% e 6 a 9%, respectivamente.

Imunológico (quantitativo)

A quantificação do fibrinogênio pode ser realizada pela técnica teste imunoeletroforético ou ensaio imunoenzimático (Elisa), imunodifusão radial, eletroimunodifusão e nefelometria. Estes testes são utilizados principalmente para a investigação de disfibrinogenemias, em que os níveis de fibrinogênio antígeno são normais com função diminuída.

Pesquisa do fator XIII

A ação da trombina sobre o fibrinogênio leva à formação de monômero de fibrina, que se polimeriza, gerando a malha de fibrina. O polímero é estabilizado por ação do fator XIIIa na presença de cálcio, em razão da formação de ligações covalentes (amida) entre os grupos adjacentes (épsilon-NH₂lis e NH₂glu) das cadeias alfa-alfa, gama-gama dos monômeros de fibrina. Na ausência do fator XIII ativado, o polímero de fibrina se mantém por meio de ligações fracas, exclusivamente; o coágulo ao passar de meio hidrofílico para hidrofóbico, se dissocia (fibrina solúvel). Laboratorialmente, a deficiência de fator XIII pode ser detectada por três metodologias: (1) avaliação qualitativa ou teste de triagem – da solubilidade do coágulo em solução de ureia 5M ou solução de ácido acético a 1%. O teste tem baixa sensibilidade, detectando níveis plasmáticos mínimos de 2 a 3%, mas é útil como teste de triagem, pois o sangramento por deficiência de FXIII ocorre em níveis plasmáticos inferiores a 5%; (2) avaliação da função e da quantidade por substrato cromogênico; (3) determinação do FXIII antígeno por aglutinação de partículas de látex. Os dois últimos testes apresentam maior sensibilidade tanto na confirmação da deficiência quanto na detecção de casos leves e moderados para estudos familiares⁶.

Diagnóstico laboratorial das hemofilias A e B

As hemofilias A (relacionada ao fator VIII:C) e B (relacionada ao fator IX) são transmitidas hereditariamente como caráter recessivo ligado ao cromossoma X afetando os homens na quase totalidade.

A classificação das hemofilias A e B varia conforme o nível de atividade coagulante do fator, o nível normal é definido como 1 UI/mL de fator VIII ou IX (100%), segundo recomendação da World Health Organization International Standard for Plasma Factor VIII:C. Segundo consenso recente da International Society of Thrombosis and Haemostasis recomenda-se classificar os pacientes como: (a) graves, aqueles com fator VIII:C ou IX inferior a 1% do normal ou < 0,01 IU/mL; (b) moderados, aqueles com fator VIII:C ou IX entre 1 a 5% do normal ou 0,01 a 0,05 IU/mL; e (c) leves, aqueles com fator VIII:C ou IX > 5 a < 40% do normal ou > 0,05 a < 0,40 IU/mL⁷.

Os testes laboratoriais indicados para o diagnóstico estão relacionados com o estudo do fenótipo como: TTPA, determinação da atividade do fator VIII:C para a hemofilia A e IX para a hemofilia B, pesquisa de inibidor (após reposição do fator) e a determinação da função do fator Von Willebrand, como teste diferencial entre de doença de von Willebrand (tipos 3 e 2N) e a hemofilia A. Os estudos do genótipo da hemofilia são realizados por meio de biologia molecular para a caracterização de possíveis portadoras, bem como a detecção de mutações.

Determinação dos fatores VIII:C e IX

A determinação da atividade dos fatores VIII:C e IX pode ser realizada por método coagulométrico, baseado no TTPA (um estágio) ou cromogênico, baseado na geração de fator X ativado (já descritas previamente em determinação de fatores da coagulação)¹.

No caso da determinação do fator VIII:C, é recomendável que o plasma utilizado para a realização da curva referência seja calibrado frente ao padrão internacional de fator VIII:C, pois o estabelecimento do valor de 100% de atividade do *pool* de plasmas normais reflete em falsos resultados.

Pesquisa qualitativa dos inibidores dos fatores VIII:C e IX

Os inibidores dos fatores VIII:C e IX afetam diretamente o TTPA, prolongando-o. Podem atuar de forma imediata, como é o caso do inibidor do fator IX ou serem tempo e temperatura dependentes, como ocorre com o inibidor de fator VIII:C de um plasma que contenha um inibidor de ação imediata mostrará pouca ou nenhuma correção do tempo de coagulação quando feita a mistura a 50% com um plasma normal. Ao contrário, o plasma com inibidor tempo e temperatura-dependente requer um período de incubação com o plasma normal de 120 minutos para ser detectado.

Quantificação de inibidor específico dos fatores VIII:C e IX

Após a constatação do inibidor, a quantificação desses anticorpos é de extrema importância, pois dependendo dos níveis encontrados, o tratamento será diferenciado. Os pacientes com baixos níveis de inibidor (menor que cinco unidades Bethesda [UB]), a infusão do fator VIII:C ou IX não provoca o aumento, enquanto pacientes com alta resposta, ou seja, acima de cinco UB, a infusão do fator estimula maior produção do anticorpo.

Os ensaios laboratoriais para a quantificação do inibidor específico são baseados na capacidade do plasma do paciente de neutralizar a atividade conhecida do fator VIII:C ou IX. O método Bethesda modificado⁸ é amplamente utilizado não somente para quantificação de inibidores dos fatores VIII:C e IX, mas também para os inibidores dos fatores V, XI, XII e XIII. É baseado na medida residual do fator após a mistura do plasma-teste em várias diluições, com um plasma normal tamponado para pH 7,4 (fonte de todos os fatores de coagulação). Somente para o fator VIII:C a medida do fator residual é quantificada após a incubação da mistura por 2 horas a 37° C.

Por definição, uma UB corresponde à quantidade de anticorpos circulantes capaz de neutralizar 50% dos fatores VIII:C ou IX em 1 mL de plasma.

A sensibilidade e a especificidade do método Bethesda modificado são fortemente dependentes do pH da mistura do plasma do paciente e de plasma normal durante a incubação. O tamponamento do plasma normal com imidazol 0,1 M pH 7,4 evita a degradação, principalmente de fator VIII:C, durante o período de incubação.

Os anticorpos presentes na hemofilia adquirida, associada a condições como artrite reumatoide, outras doenças autoimunes e uso de algumas drogas⁹, apresentam cinética de inibição mais complexa. Alguns anticorpos antifator VIII:C adquiridos podem acelerar a depuração do fator VIII:C da circulação, sem que ocorra a inibição da atividade funcional *in vitro*. Nesses casos, a detecção do anticorpo deve ser realizada por metodologia imunológica, Elisa com maior sensibilidade tanto para os autoanticorpos como para os aloanticorpos. Além disso, a técnica Elisa auxilia na diferenciação de anticorpos antifator VIII:C e anticoagulante lúpico, já que o método Bethesda modificado sofre interferência destes anticorpos por utilizar o TTPA na determinação do fator VIII:C residual.

Testes laboratoriais para a investigação de alteração da hemostasia primária – plaquetas

As doenças hemorrágicas relacionadas às plaquetas incluem alterações de origem congênitas, geralmente raras, e adquiridas. Nesses casos, são decorrentes do uso de drogas que alteram o metabolismo plaquetário, doença hepática, uremia, doenças mieloproliferativas, circulação extracorpórea e outras. As doenças congênitas são caracterizadas por anormalidades no número e/ou na função das plaquetas. São classificadas de acordo com as respostas alteradas de adesão, ativação, agregação, secreção e atividade pró-coagulante e muitas vezes a distinção entre elas demanda a realização de metodologias complexas¹⁰.

História familiar, alguns sinais e sintomas são de fundamental importância no diagnóstico, porém devem ser acompanhados de testes laboratoriais, tanto de triagem (contagem de plaquetas e o tempo de sangramento), como especiais (agregação plaquetária, determinações bioquímicas, citometria de fluxo e outros)¹⁰⁻¹².

Contagem de plaquetas

A contagem das plaquetas confere uma aplicação prática ao fenômeno hemostático em várias condições clínicas e cirúrgicas, em particular no diagnóstico das plaquetopenias e plaquetoses, é o primeiro teste de triagem.

O método clássico de contagem consiste na observação microscópica por contraste de fase (contagem em câmara de Neubauer). O método manual, além de ser um processo demorado, está sujeito a erros subjetivos levando a coeficientes de variação (CV) de 3 a 11% em número normal de plaquetas (250 x 10°/L) e acima de 20% para níveis de plaquetas abaixo de 50 x 10°/L.

Atualmente, a rotina laboratorial emprega métodos eletrônicos automatizados baseados na medição da impedância elétrica, que fornecem resultados com maior precisão, rapidez e com maior reprodutibilidade, permitindo avaliar as variações na forma e no tamanho e detectar agregados. Por outro lado, podem superestimar a contagem de plaquetas em amostras que contenham fragmentos celulares, como na talassemia e na púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) ou subestimar, no caso de síndrome de Bernard Soulier, em que as plaquetas apresentam a forma gigante e podem ser confundidas com eritrócitos, fragmentos de leucócitos ou outras partículas de tamanho e forma similares. Outra causa de erro na contagem plaquetária por métodos eletrônicos e até mesmo pelo método clássico é o satelitismo plaquetário em torno dos neutrófilos. Apesar da não confiabilidade na contagem, tanto o método clássico como o método de esfregaço em lâmina (Fônio) revelam a formação de rosetas em torno dos neutrófilos

A aglutinação plaquetária induzida pelo anticoagulante habitualmente utilizada, etilenodinitrilo tetracetato (EDTA), é outra causa frequente (0,1 a 0,2%) de plaquetopenia. A natureza fisiopatológica da pseudotrombocitopenia induzida pelo EDTA é, ainda, incerta. No entanto, tem sido proposto que autoanticorpos presentes no plasma, na presença de EDTA, reconhecem e se ligam a um epítopo da glicoproteína IIb (GPIIb), integrante do complexo GPIIb/IIIa da superficie plaquetária, promovendo a aglutinação das plaquetas.

O conhecimento dos dados clínicos do paciente é de grande importância para se evitar a liberação de resultados incorretos.

Quando houver suspeita de pseudoplaquetopenia, o diagnóstico pode ser confirmado com a contagem de plaquetas imediatamente após a coleta do sangue em EDTA, repetindo o teste após uma ou quatro horas, quando é verificada queda gradual dos resultados. O número real de plaquetas pode ser determinado colhendo-se o sangue em citrato de sódio a 3,8 ou 3,2% e realizando-se a contagem imediatamente após a coleta. A avaliação cuidadosa do esfregaço de sangue em lâmina é imprescindível para a caracterização de casos de pseudotrombocitopenia, pois nele serão evidentes os grumos de plaquetas que, em geral, são mais frequentes na porção final da cauda da extensão sanguínea. A observação criteriosa do histograma, nas contagens eletrônicas, pode também sugerir quadro de pseudotrombocitopenia, quando se detecta o aumento de fragmentos celulares13.

O exame do esfregaço de sangue em lâmina tem grande relevância na identificação das possíveis causas de plaquetopenia. O estudo morfológico pode revelar plaquetas gigantes características de algumas trombocitopenias congênitas, como na síndrome de plaquetas cinza, de Bernard-Soulier e de May-Hegglin; plaquetas pequenas como as encontradas na síndrome de Wiskott-Aldrich; esquizócitos e hemácias fragmentadas compatíveis com púrpura trombocitopênica trombótica. As macroplaquetas estão presentes quando a taxa de renovação plaquetária está acelerada com grande destruição periférica, como nos casos de PTI e hiperesplenismo¹⁴.

Outra técnica adotada para a contagem do número de plaquetas é a citometria de fluxo que identifica as plaquetas incubadas com anticorpos monoclonais específicos (CD61) ligados a soluções fluorescentes. Essa técnica tem mostrado resultados mais confiáveis em contagem de plaquetas de tamanhos normal e aumentado, com fácil discriminação de outras populações celulares.

Tempo de sangramento (método de lvy modificado)

O tempo de sangramento (TS) é um teste realizado in vivo, que avalia a hemostasia primária dependente da interação da parede do vaso e das plaquetas. O TS é medido a partir de uma incisão de tamanho e profundidade padronizados, realizada por um dispositivo, na pele do antebraço do paciente, atingindo os pequenos vasos sanguíneos. Esse procedimento é realizado à pressão constante de 30 mmHg, em crianças até 10 anos de idade, e de 40 mmHg, naqueles com idade superior a 10 anos. Alterações do TS refletem defeitos quantitativos e/ou qualitativos. Apesar de ser considerado um teste de triagem, o TS se prolonga somente em disfunções plaquetárias moderadas e graves, tendo pouca sensibilidade e especificidade, além de baixa reprodutibilidade. Atualmente,

vários centros americanos e europeus têm substituído o TS pelo método que utiliza um sistema de alta força de cisalhamento com grande participação do fator Von Willebrand (platelet function analyser [PFA-100™]). Esse método apresenta maior sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade quando comparado ao TS.

Interpretação – o prolongamento do TS ocorre em decorrência de plaquetopenia (< 50.000/mm³), alterações específicas de função plaquetária (trombastenia de Glanzmann, síndrome de Bernard Soulier, doença de estoque granular), uremia, mieloma, macroglobulinemia, alteração quantitativa e qualitativa do fibrinogênio, doença de von Willebrand e uso de medicamentos que atuam no metabolismo plaquetário (ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não esteroidais, antibióticos e outros).

Testes especiais Agregação plaquetária

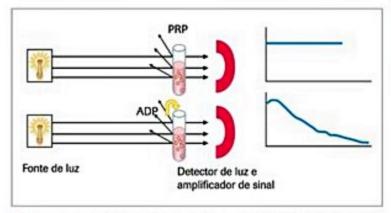
Nos anos 1960, foi desenvolvido um método de agregação plaquetária por sistema óptico que permitiu o diagnóstico mais preciso dos defeitos de função plaquetária. Mais tarde outros pesquisadores complementaram o estudo de função plaquetária pelo método de impedância em sangue total, permitindo a avaliação da interação das plaquetas com outros elementos celulares com baixo volume de amostra.

O teste de agregação plaquetária avalia a função das plaquetas, in vitro, na presença de agentes que induzam à agregação tais como: ADP, adrenalina, colágeno, ácido araquidônico, ristocetina, plasma bovino. O fenômeno é dependente de íons cálcio, fibrinogênio, receptores específicos dos agentes agregantes, complexo de glicoproteínas IIb-IIIa e na presença de ristocetina e plasma bovino do complexo Ib-IX-V, além do complexo enzimático da transdução de sinal (fosfolipases A e C, cicloxigenases e outras).

A avaliação da função plaquetária por sistema óptico é realizada com o auxílio de equipamento denominado agregômetro. O equipamento é acoplado a um registrador que fornece o perfil da curva de agregação obtida a partir da transmissão de luz por plasma rico em plaquetas (PRP). À medida que as plaquetas agregam por adição do agente agregante, ocorre a diminuição da turbidez e consequentemente o aumento proporcional da transmissão de luz, captada e amplificada (Figura 5).

Apesar de ser amplamente utilizada, a agregação plaquetária por sistema óptico apresenta algumas desvantagens, como o tempo de preparo da amostra, ativação das plaquetas durante o processamento, falta de sensibilidade em detectar a agregação das plaquetas em plasmas com hiperlipidemia e número reduzido de plaquetas (abaixo de 150.000/mm³).

O estudo da função plaquetária em sangue total por impedância elétrica tem como princípio a diminuição de condutância elétrica medida por dois eletrodos introduzidos na amostra de sangue total após a adição do agente agonista. Essa metodologia é vantajosa em relação ao sistema óptico pela rapidez na execução do teste, facili-



■ Figura 5. Esquema do sistema óptico de agregação plaquetária – fonte e detector de luz; amplificador de sinal e registrador do perfil de agregação plaquetária.

dade no estudo da função plaquetária em neonatos devido ao baixo volume de sangue necessário para a investigação, além de não ser afetada por trombocitopenias moderadas e hiperlipidemia. O investigação da função das plaquetas ocorre em meio fisiológico com outros elementos celulares, além das plaquetas. Os equipamentos podem ou não estar combinados ao sistema de luminescência para monitorizar a liberação de ATP intraplaquetário na investigação de doença plaquetária de estoque (Figura 6).

A utilização de diferentes agentes agregantes, com diferentes mecanismos de estimulação e curvas características, auxilia a detecção e a definição de doenças plaquetárias funcionais, como doença de estoque intragranular, trombastenia de Glanzmann, síndrome de Bernard Soulier, o diagnóstico das possíveis alterações dos receptores de membrana e metabolismo intracelular.

O ADP induz à agregação plaquetária, inicialmente interagindo com os receptores purínicos de membrana plaquetária P2Y12, P2Y1 acoplados às proteínas G. O receptor P2Y12 inibe a formação de AMP cíclico, mediador que inibe a mobilização de cálcio e o P2Y1 ativado se

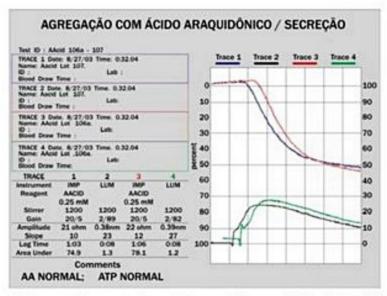


Figura 6. Agregação plaquetária com ácido araquidônico (0,25 mM) por sistema de impedância e liberação concomitante de ATP detectada por luminescência.

liga à proteína Gq, causa a hidrólise do fosfatidilinositol, a formação do tromboxano A2, fosforilação de outras proteínas, o aumento de cálcio citossólico e a liberação do conteúdo intragranular.

A estimulação das plaquetas com adrenalina é mediada pelos receptores α adrenérgicos acoplados às proteínas Gi e z. A agregação é dependente da inibição da adenilciclase, ao complexo GPIIb-IIIa, cálcio, fibrinogênio, fosfolipases A e C, ea formação de tromboxano A2 e secreção do conteúdo intragranular para a manutenção do agregado.

In vivo, as doses fisiológicas de adrenalina são baixas e não promovem a agregação plaquetária, porém em situações de estresse amplificam a resposta promovida por outros agentes¹⁵.

A agregação plaquetária, in vitro, em retorno ao ADP e à adrenalina envolve resposta bifásica. A primeira onda de agregação reflete o complexo GPIIb-IIIa da plaqueta, dos receptores específicos dos agentes agregantes e do fibrinogênio. Enquanto a segunda onda de agregação é decorrente do metabolismo intracelular acompanhado de liberação intragranular (Figura 7). Nas doenças de estoque, deficiência de cicloxigenase, tromboxano sintetase e drogas, como o ácido acetilsalicílico, a segunda onda está ausente.

A agregação com o ácido araquidônico, caracterizada por uma única onda, é dependente da formação de tromboxano A2 que é formado a partir da ação das enzimas cicloxigenase e tromboxano sintase. A deficiência congênita ou adquirida dessas enzimas é observada pela ausência total de agregação plaquetária na presença de ácido araquidônico¹⁶.

A agregação plaquetária com o colágeno apresenta uma fase de latência, tempo de ligação das plaquetas às fibras do colágeno por receptores de membrana plaquetária GPIc-IIa, GPVI e GPIV, assim como os outros agentes, é dependente de fibrinogênio e GPIIb-IIIa para a interação plaqueta-plaqueta, do cálcio, formação do tromboxano A2 e secreção intragranular.

A ristocetina é utilizada na investigação de doenças plaquetárias relacionadas à adesão plaquetária, como doença de von Willebrand e síndrome de Bernard Soulier. Auxilia a interação do fator Von Willebrand e o complexo glicoproteico Ib-IX-V com indução de agregação plaquetária, em plaquetas frescas ou aglutinação em plaquetas formolizadas.

O plasma bovino por apresentar alta concentração dos fatores VIII:C e von Willebrand promove aglutinação plaquetária e é utilizado para o diagnóstico diferencial de doença de von Willebrand e síndrome de Bernard Soulier.

Os resultados de agregação plaquetária requerem certa cautela na interpretação devido ao grande número de fatores interferentes. Os medicamentos que contêm ácido acetilsalicílico não devem ser ingeridos durante 10 dias que antecedam a prova, a não ser que o efeito sobre a agregação plaquetária esteja sendo investigado. Além do ácido acetilsalicílico, outras substâncias podem interferir na secreção plaquetária como outros anti-inflamatórios não esteroidais e esteroidais, anti-histamínicos, antibióticos, antidepressivos, diuréticos, vasodilatadores, betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio. Alguns componentes que fazem parte da "dieta normal" quando ingeridos em excesso, como com álcool, cebola, alho, gengibre, podem diminuir a agregação plaquetária. Outros fatores como hemólise da amostra, pH plasmático, temperatura, lípides no caso de agregação por sistema óptico, hematócrito acima de 55%, tempo entre a coleta e a execução do teste e o número de plaquetas do plasma rico em plaquetas podem levar a falsos resultados.

Na agregação plaquetária realizada por sistema óptico, os resultados podem ser expressos em amplitude de agregação, estabelecida para cada agente agregante ou serem somente qualitativos (normo, hipo ou hiperagregante), tendo como referência a agregação plaquetária de indivíduos normais.

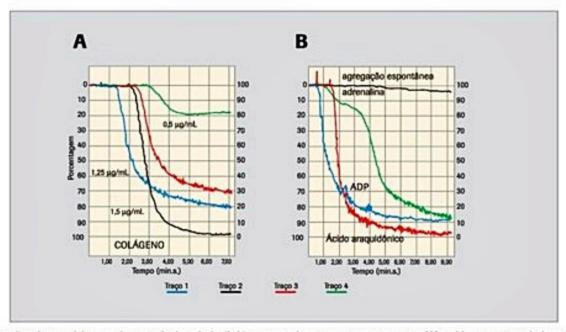


Figura 7. Agregação plaquetária por sistema óptico de indivíduo normal – agentes agregantes; (A) colágeno 1,5 μg/mL; 1,25 μg/mL; 1 μg/mL; 0,5 μg/mL; (B) ADP 2,75 μM; adrenalina 10 μM; ácido araquidônico 1 mM.

No caso de agregação plaquetária em sangue total ou impedância, os resultados são expressos em ohms cuja normalidade deve ser previamente estabelecida no laboratório para cada agente agregante¹⁷.

Outros métodos de avaliação da função plaquetária

Além da agregação plaquetária, outros métodos podem auxiliar a investigação de doenças hemorrágicas relacionadas às plaquetas.

A deficiência da cicloxigenase plaquetária pode ser avaliada pela determinação bioquímica do metabólito ácido dialdeído malônico (MDA) que é formado a partir do ácido araquidônico via cicloxigenase, tendo como estímulo in vitro a trombina. Quanto à deficiência da tromboxano sintetase, a investigação é realizada pelo Elisa que determina o tromboxano B2, produto estável do derivado doTXA2, tanto no plasma quanto na urina.

Nos últimos anos vários equipamentos foram desenvolvidos para facilitar o estudo da função plaquetária tendo em vista maior sensibilidade e praticidade, além de facilitar o estudo ao lado do leito do paciente. Entre eles podem-se ressaltar o Impact-R que avalia a adesão plaquetária em condições de alta força de cisalhamento e o VerifyNow, utilizado na monitoração de drogas antiagregantes.

A citometria de fluxo com a utilização de monoclonais específicos possibilita avaliar e quantificar glicoproteínas de membrana plaquetária (GPIb, GPIIb-IIIa, GPIa e outras), conteúdos intragranulares, como a glicoproteína P-selectina e serotonina, nas doenças de estoque, atividade pró-coagulante das plaquetas com uso de anexina V reagente ávido por fosfatidilserina da membrana plaquetária. Além disso, essa metodologia tem sido empregada em pesquisas cardiológicas possibilitando avaliar o grau de ativação plaquetária e de ligação plaquetaleucócito no endotélio principalmente em doenças coronarianas¹².

Diagnóstico laboratorial de doença de von Willebrand

Os testes laboratoriais empregados para a triagem da doença de von Willebrand são: tempo de sangramento, contagem de plaquetas e tempo de tromboplastina parcial ativado¹⁸⁻²⁰.

- Tempo de sangramento como já discutido, avalia a hemostasia primária, é sensível à quantidade e à qualidade do fator Von Willebrand plasmático e, principalmente, intraplaquetário. Usualmente apresenta-se prolongado na doença de von Willebrand, mas pode ser normal em pacientes que tenham formas leves, e naqueles com o fator Von Willebrand intraplaquetário normal. Apesar da baixa sensibilidade e da reprodutibilidade questionada, ainda é aplicado visando a avaliar a tendência hemorrágica das formas mais graves.
- PFA de acordo com inúmeros trabalhos, o PFA-100 apresenta alta sensibilidade em detectar os tipos 2A, 2B, 2M e 3 da doença de Von Willebrand (maior que 98%),

mas diminui para 85% quando o tipo I é englobado aos outros tipos. Por outro lado, o teste é sensível ao hematócrito baixo, ao baixo número de plaquetas da amostra e à disfunção plaquetária (ambas, congênitas e adquiridas, p. ex., secundária a medicamentos como o ácido acetilsalicílico). Deve-se reconhecer que o PFA-100 não é específico, nem preditivo para um distúrbio específico (inclusive de vWD). No entanto, utilizado de forma adequada, pode ser considerado um resultado confiável para o laboratório hemostasia envolvendo diagnóstico ou monitoração terapêutica de DVW (DDAVP), e quando normal pode excluir DVW grave¹⁹.

- Contagem de plaquetas em geral, o número de plaquetas no sangue periférico é normal, mas pode ocorrer plaquetopenia leve nos pacientes com tipo 2B ou de doença de von Willebrand tipo plaquetário.
- Tempo de tromboplastina parcial ativado por refletir os níveis plasmático do fator VIII:C, poderá ser normal ou prolongado com intensidade variável.

Para a confirmação diagnóstica e definição do tipo de doença de von Willebrand, são empregados os seguintes testes:

- Determinação da atividade do fator VIII:C o fator Von Willebrand desempenha papel importante na síntese, secreção e meia-vida do fator VIII, e portanto os níveis plasmáticos do fator VIII:C estão correlacionados aos níveis do fator Von Willebrand. Em pacientes com a doença dos tipos 1 e 2, os níveis de fator VIII:C podem ser normais ou discretamente reduzidos; na doença do tipo 3, os níveis de fator VIII:C estão reduzidos (< 5%). Na doença de von Willebrand tipo 2N, ocorre grande redução da relação fator VIII:C/antígeno do fator Von Willebrand.
- Quantificação do antígeno de Von Willebrand este teste avalia a quantidade de fator Von Willebrand plasmática, podendo ser realizado pelo Elisa. Na doença de von Willebrand tipo 1, há redução variável do fator Von Willebrand, já no tipo 3 detectam-se níveis plasmáticos abaixo de 5%. Na doença tipo 2, o fator Von Willebrand antígeno está normal ou reduzido.
- Função do fator Von Willebrand o primeiro método desenvolvido para a avaliação da função do FVW foi o cofator de ristocetina (FVW:RCo), em 1975. O teste se baseia na aglutinação de plaquetas normais, lavadas e formolizadas, na presença do antibiótico, ristocetina, que promove mudanças conformacionais do FVW para mais bem ligar o domínio A1 à GPIb da plaqueta. A aglutinação das plaquetas pode ser detectada com o auxílio de agregômetro de leitura óptica ou visualmente para os laboratórios que não disponham de equipamento. As principais limitações do teste FVW:RCo incluem o tempo, complexidade de execução e imprecisão. O coeficiente de variação do teste pode variar de 10 a 40%, tanto com o auxílio de equipamento quanto com o método de leitura visual¹.

Com o avanço tecnológico os testes funcionais passaram a ser automatizados. Atualmente, encontram-se diferentes testes de aglutinação e com princípios diferentes e por leitura imunoturbidimétrica. Algumas marcas de kits utilizam partículas de látex ligadas a um anticorpo monoclonal direcionado ao domínio A1 do fator Von
Willebrand (domínio ligante à GPIb da plaqueta). Outras utilizam fragmentos de GPIb recombinantes ligados
às partículas de látex ou plaquetas formalizadas que em
contato com a ristocetina e fator Von Willebrand sofrem
aglutinação em quantidade proporcional à função do fator Von Willebrand. Nos tipos 1 e 3 da doença, a atividade fator Von Willebrand apresenta proporcionalidade aos
níveis plasmáticos do antígeno, fator Von Willebrand. Por
outro lado, no tipo 2 não há essa proporcionalidade, a atividade funcional é menor que a quantidade antigênica
do fator Von Willebrand devido à ausência dos altos pesos moleculares.

A investigação do subtipo da doença é importante, pois além de confirmar o diagnóstico, auxilia na orientação da terapia adequada^{18,20,21}.

- Agregação plaquetária induzida pela ristocetina (RIPA) – ao plasma rico em plaquetas do paciente é adicionada ristocetina em concentrações variáveis, a fim de avaliar a concentração da droga que induz 30% de amplitude de agregação, valor preestabelecido de agregação plaquetária com plasma rico em plaquetas de indivíduos normais. A maioria dos tipos e subtipos apresenta hipoaglutinação com ristocetina, porém, pacientes com o subtipo 2B e com doença de von Willebrand tipo plaquetário são caracterizados por resposta plaquetária aumentada quando induzida pela ristocetina, decorrente da maior afinidade do fator Von Willebrand pelo complexo GPIb/IX/V ou do complexo GPIb/IX/V pelo fator Von Willebrand, respectivamente deve-se considerar ainda que esse teste é relativamente insensível, e é relativamente frequente encontrá-lo normal em pacientes com doença tipo 1 e antígeno do fator Von Willebrand superior a 30%.
- Fator Von Willebrand intraplaquetário permite subclassificar a doença de Von Willebrand tipo 1 em conteúdo plaquetário normal (antígeno do fator Von Willebrand e atividade de cofator de ristocetina normais), conteúdo plaquetário reduzido (antígeno do fator de Von Willebrand e atividade do cofator de ristocetina reduzidos) e conteúdo plaquetário discordante (quando existe desproporção entre antígeno e a atividade do cofator intraplaquetários).
- Quantificação da afinidade do fator Von Willebrand pelo fator VIII:C – este teste permite diagnosticar o subtipo 2N da doença de von Willebrand, distinguindo-a da hemofilia A leve ou moderada.
- Análise do padrão multimérico do fator Von Willebrand – os multímeros do fator Von Willebrand, com tamanhos variados, são separados em gel agarose, permitindo visualizar todos os pesos moleculares, a redução/ ausência dos multímeros de alto peso e/ou de peso molecular intermediário, a ausência de todos os multímeros ou a presença de multímeros com peso molecular superior ao normal.

Ao analisar os resultados dos exames laboratoriais de um paciente com história clínica sugestiva da doença de Von Willebrand, alguns cuidados devem ser tomados, visto que esses resultados podem sofrer influências de uma série de situações. Os fatores von Willebrand, VIII:C e o fibrinogênio são proteínas de fase aguda e os níveis plasmático podem estar temporariamente elevados por ação de estresse, exercícios, gestação e contraceptivos contendo estrogênios. Consequentemente, pode haver necessidade da repetição dos testes para a confirmação diagnóstica.

Considerando-se a influência hormonal sobre o antígeno de Von Willebrand e da atividade de cofator de ristocetina, o que pode dificultar o diagnóstico das formas leves da doença de Von Willebrand tipo 1 nas mulheres, preconiza-se que a coleta das amostras seja feita durante a fase folicular, ou seja entre o quarto e o sétimo dia do ciclo menstrual. Além dessas condições, está bem documentado que indivíduos com tipo sanguíneo O apresentam níveis plasmático do fator Von Willebrand menor que os indivíduos com o tipo sanguíneo não O. Talvez a menor meia-vida plasmática do fator Von Willebrand nos indivíduos com tipo sanguíneo O possa explicar esses achados²¹.

Diagnóstico laboratorial de trombofilia

Até recentemente, o diagnóstico laboratorial de trombofilia era baseado na investigação do fenótipo das vias anticoagulantes plasmáticas: AT, proteínas C (PC) e proteína S (PS) e pesquisas de disfibrinogenemias e anticorpos antifosfolípides, por ensaios plasmáticos. Atualmente, a investigação tem sido ampliada incluindo a pesquisa do fator V resistente à proteína C ativada (APC), atribuída ou não ao fator V Leiden; hiperprotrombinemia, consequência da mutação do gene da protrombina G20210A (PTM); hiper-homocisteinemia causada por alterações metabólicas devido a deficiências de enzimas e/ou vitaminas.

Essas alterações podem ser de caráter congênito ou adquirido e estão associadas ao aumento do risco trombótico venoso e, mais raramente, trombótico arterial²².

A trombofilia de caráter congênito incluem: deficiência de AT (atividade e antígeno), deficiência de PC (atividade e antígeno), deficiência de PS (atividade e antígeno), PTM, fator V Leiden, disfibrinogenemia, hiper-homocisteinemia. Já a trombofilia adquirida tem como causa um grupo heterogêneo de doenças em que ocorre o risco aumentado de trombose quando comparado à população geral. A base fisiopatológica, na maioria das situações, é complexa e multifatorial. Pode ser secundária a gravidez, imobilização, trauma, estado pós-operatório, idade avançada, tratamento com contraceptivos estrogênicos, síndrome antifosfolipídica, hiper-homocisteinemia, quimioterapia, síndrome nefrótica, hemoglobinúria paroxística noturna e síndromes mieloproliferativas²³.

Outras condições associadas ao aumento do risco de tromboembolismo venoso têm sido descritas como: altas concentrações dos fatores pró-coagulantes XI, VIII:C, IX e fibrinogênio.

A investigação laboratorial da trombofilia tem sido motivo de grande debate nos últimos anos. Em geral, os testes laboratoriais devem ser realizados para auxiliar na decisão de prevenção primária, tratamento ou prevenção secundária a outras doenças e após três meses do episódio trombótico.

Antitrombina

A AT é uma glicoproteína plasmática de 58.000 daltons sintetizada no fígado cuja função é inibir a atividade proteolítica das enzimas: II ativado, X ativado, IX ativado, XI ativado, formando um complexo estequiométrico 1:1 com o fator ativado. A capacidade de inativar a trombina (IIa) é aumentada consideravelmente pela heparina. Apresenta estrutura de dois domínios funcionais, o sítio reativo o qual se liga ao fator coagulante e o sítio ligante à heparina²⁴.

O primeiro caso de deficiência da AT e suas consequências foi descrito por Egeberb em 1965, a primeira deficiência de inibidor da coagulação a ser reconhecida como fator associado à trombose venosa, seja de caráter hereditário ou seja adquirido.

As deficiências hereditárias podem ser divididas em duas categorias: tipo I (deficiência quantitativa) e tipo II (deficiência funcional). O tipo II pode ser subdividido em: tipo II RS (diminuição da atividade biológica com níveis antigênicos normais); tipo II HBS (alteração do sítio ligante à heparina com níveis antigênicos normais); tipo II PE (diminuição da atividade biológica e dos níveis antigênicos).

As deficiências adquiridas da AT podem ser devido a situações como coagulação intravascular disseminada; síndrome nefrótica; doenças hepáticas e terapia de L-asparaginase. Altas doses de heparina também podem causar diminuição acima de 30% dos níveis plasmáticos de AT.

Várias mutações AT têm sido descritas²⁴, entretanto a triagem de todos pacientes com a análise do DNA é inviável por necessitar análise completa do gene.

A determinação do fenótipo da AT pode ser realizada por método funcional ou imunológico (antígeno da AT). A medida da AT antígeno não é indicada para triagem de deficiência por não detectar os tipos II.

Os métodos funcionais podem medir a atividade inibitória da AT na ausência ou na presença de heparina e com substratos cromogênicos de trombina ou fator X ativado (Xa). A melhor escolha para triagem de todos os tipos de deficiência, são os kits que apresentam reagentes contendo heparina e substratos cromogênicos para o Xa, porém, com pouca discrepância quando se utiliza o cromogênico para trombina.

A determinação de AT deve ser realizada somente após três meses do episódio trombótico e na ausência de terapias com heparina.

Proteína C

A PC é uma proteína anticoagulante natural dependente de vitamina K que conjuntamente com a PS, trombomodulina e trombina inativam os excessos de fatores VIII:C e V ativados. A deficiência de PC resulta de 160 diferentes mutações e assim como a AT, é classificada com tipo I (deficiência quantitativa) e tipo II (deficiência qualitativa)²¹.

A concentração da PC corresponde a 50% do normal em indivíduos heterozigotos e < 1% em homozigotos ou duplamente heterozigotos, o que pode ocorrer em consanguinidade na família²¹.

Assim como o AT, devido ao grande número de mutações responsáveis pela deficiência ou anormalidades da PC, a análise do DNA não é recomendada para todos os pacientes e sim a análise do fenótipo¹⁷. A pesquisa da deficiência da PC deve ser realizada preferencialmente por ensaios funcionais enquanto os quantitativos devem ser utilizados apenas para a caracterização do tipo de deficiência.

Os métodos funcionais para a determinação da PC são baseados no TTPA com a avaliação da atividade anticoagulante da PC ativada exercida sobre os fatores VIII:C e V ativados (método coagulométrico) ou na medida da atividade amidolítica com substratos sintéticos (método cromogênico). Ambos os métodos requerem a ativação prévia da PC ou por trombina, complexo trombomodulina-trombina ou veneno de cobra.

O teste baseado na atividade anticoagulante da PC é o de escolha por ser mais próximo às condições in vivo e facilmente adaptável à automação em diferentes coagulômetros. Porém, é suscetível a artefatos que interferem nos resultados como fator V resistente à APC (APC resistência); altos níveis de fator VIII:C e anticoagulante lúpico. Já o método cromogênico, tendo com ativador o veneno de cobra, não apresenta essas limitações, mas deixa de detectar casos em que a alteração da PC esteja restrita ao sítio ativo responsável pela inativação dos fatores VIII:C e V ativados. Contudo, tais casos são muito raros e um número limitado de casos pode não ser diagnosticado pela utilização do método cromogênico25. Anticoagulantes orais, deficiência de vitamina K e episódio recente de trombose, impossibilitam a determinação de PC por ambos os métodos.

Proteína S

A PS é uma proteína de peso molecular de 84 KD, dependente de vitamina K. Está presente no plasma na forma complexada com uma proteína ligante à fração do complemento C4b (C4BP), a qual constitui 60% da PS total e na forma livre, responsável pela atividade anticoagulante da PS constituindo 40% da PS total.

A deficiência hereditária é classificada em três tipos, diferenciados com base na função da PS, níveis de PS livre antígeno e níveis de PS total antígeno. A investigação do genótipo para as deficiências ou as anormalidades da PS também não são recomendadas por exigir a pesquisa de cada das várias mutações responsáveis pela alteração²⁶.

Além de hereditária, a deficiência da PS pode ser adquirida pelo uso de anticoagulantes orais, durante a gravidez, na vigência de contraceptivos orais, em doenças hepáticas, na coagulação intravascular disseminada, durante a terapia com L-asparaginase e episódios trombóticos.

Para a determinação da PS, estão disponíveis no mercado kits que avaliam a função da proteína (método coagulométrico baseado no TTPA ou TP), e kits que quantificam a proteína tanto na forma total quanto na livre, por métodos imunológicos (imunoeletrodifusão ou Elisa).

Apesar do teste funcional ser o de primeira escolha, deve-se salientar que os ensaios funcionais baseados na atividade de cofator da PS no sistema de PC ativada são pouco específicos. Sofrem interferência de inibidores e principalmente do fator V Leiden. Portanto, diagnósticos baseados nestes testes devem ser considerados com muita cautela. De acordo com a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (SITH), a determinação mais confiável e mais específica de PS é baseada na quantificação do antígeno livre ou total, por técnica de Elisa.

Pesquisa de fator V ativado (Va) resistente à PC ativada – (APC resistência)

A mutação do fator V Leiden foi descrita por Bertina et al. após a observação feita por Dalback, em 1993, que indivíduos de uma mesma família com história de tromboembolismo recorrente não apresentavam prolongamento do TTPa quando a APC era adicionada ao plasma.

A mutação do fator V, descrita por Bertina, está localizada no éxon 10 do gene do fator V levando à síntese do fator V Leiden ou FVQ⁵⁰⁶. Essa mutação pontual promove a substituição do resíduo de arginina 506 por glutamina, sítio onde a PC ativada cliva o fator Va, inativando-o. Com a substituição do aminoácido o fator V torna-se resistente à ação do anticoagulante natural.

O diagnóstico laboratorial pode ser realizado, inicialmente pelo teste APC resistência, baseado no TTPA, na presença e na ausência de concentração padronizada de APC. Pacientes com fenótipo de APC resistência apresentam encurtamento do tempo de coagulação do TTPa após a adição da APC quando comparados a indivíduos normais.

O teste APC resistência além de detectar o fator V Leiden, correspondendo a 80% dos casos, pode ser influenciado por múltiplos fatores genéticos e ambientais, tais como gravidez, contraceptivos orais e aumento plasmático do fator VIII:C.

Recentemente, com a reavaliação do teste APC resistência, foi mostrando que é um teste de identificação de fator de risco para trombose venosa independentemente do fator V Leiden, isto é, outras mutações ou situações podem levar à APC resistência com análise de DNA para o fator V Leiden negativa^{27,28}.

Fator V Leiden

A pesquisa do fator V Leiden pode ser realizada por vários métodos²⁷, todos utilizam o DNA extraído do sangue total com amplificação (polymerase chain reaction [PCR]) de local do gene do fator V que contenha a mutação pontual com posterior uso de enzima de restrição Mnl I.

Protrombina mutante

Em 1996, Poort et al. descreveram um novo mecanismo de hipercoagulabilidade relacionado a uma mutação da G para a A na posição 20210 (20210G/A) na extremidade 3' do gene da protrombina, cujo fenótipo se caracteriza por aumento da protrombina²⁹.

A mutação é identificada com a amplificação por PCR do fragmento incluindo o nucleotídeo 20210 do gene da protrombina utilizando um *primer* modificado com um sítio de clivagem para a HindIII no alelo 20210A. Os dois alelos são demonstrados pela separação dos fragmentos digeridos em gel de agarose 3% ou gel de poliacrilamida.

Hiper-homocisteinemia

A homocisteína é um aminoácido formado durante a conversão de metionina à cisteína. A deficiência congênita das enzimas envolvidas no seu metabolismo, como a cistationa-beta-sintetase (CBS) e o metileno-tetra-hidrofolato redutase (MTHFR) determinam uma síndrome genética grave, quando em homozigose. A variante MTHFR é causada por uma mutação pontual, caracterizada pela mudança da C pela T no nucleotídeo de posição 677, resultando na substituição da alanina pela valina. O fenótipo para essa alteração é a hiper-homocisteinemia plasmática, que tem sido apontada como fator de risco para trombose arterial e venosa³⁰.

A hiper-homocisteinemia plasmática também pode ser de causa adquirida e parece que a maioria dos casos está relacionada ao tabagismo e a dietas com baixa suplementação vitamínica como vitaminas B6, B12 e ácido fólico.

A pesquisa da hiper-homocisteinemia pode ser realizada pela análise do DNA, avaliando a mutação da MTHFR ou a determinação da homocisteína plasmática após carga de metionina que é convertida à homocisteína por ação da CBS. A deficiência dessa enzima leva ao aumento dos níveis plasmáticos da homocisteína.

Até recentemente, a homocisteína plasmática era medida principalmente por métodos baseados em HPLC (cromatografia líquida de alta pressão) com detecção fluorométrica ou por eletroquímica. Atualmente, estão disponíveis no mercado kits de enzima imunoensaio e imunoensaio com fluorescência polarizada. Comparativamente são confiáveis tanto quanto o método baseado em HPLC, porém são mais utilizados devido à simplicidade e ao manuseio dos equipamentos^{30,31}.

Disfibrinogenemia

Durante a transformação do fibrinogênio em fibrina, por ação da trombina, ocorrem três processos fundamentais da molécula: (1) a liberação dos fibrinopeptídeos A e B a partir da região aminoterminal das cadeias A-alfa e B-beta para a conversão do fibrinogênio em monômero de fibrina; (2) polimerização desses monômeros, formando a malha de fibrina; (3) estabilização da fibrina polimerizada mediante ligações covalentes por ação do fator XIII ativado.

A disfibrinogenemia é uma alteração na síntese da molécula de fibrinogênio refletindo na liberação dos fibrinopeptídeos e/ou na polimerização da fibrina. Essa alteração qualitativa do fibrinogênio pode causar manifestações hemorrágicas e trombóticas no mesmo indivíduo.

A investigação laboratorial de disfibrinogenemia se inicia com a realização dos testes: tempo de reptilase, que expressa a liberação do fibrinopeptídeo A, pelo uso da botropase (fração de veneno de cobra) e TT que por ação da trombina libera fibrinopeptídeos A e B³².

Os casos positivos são identificados pelo prolongamento do tempo de coagulação dos dois testes e confirmados por análise da função (método de Clauss) e determinação quantitativa do fibrinogênio (imunoeletrodifusão em gel de agarose utilizando anticorpo antifibrinogênio). A disfibrinogenemia apresenta quantidade normal com baixa atividade do fibrinogênio³¹.

Pesquisa dos anticorpos antifosfolípides

Nos anos 1990, foi demonstrado que o principal alvo dos anticorpos antifosfolípides não eram os fosfolípides per se, e sim proteínas plasmáticas ligadas a superfícies aniônicas (não necessariamente fosfolípides). Entre essas proteínas são descritas a betaglicoproteína I, protrombina, APC, PS, anexina V, cininogênio de alto peso molecular, ativador tecidual do plasminogênio (t-PA), fatores XII, VII e VII ativado³³.

Como a maioria dessas proteínas está envolvida na regulação da coagulação sanguínea, a diminuição da concentração plasmática ou a alteração da função pode causar um desequilíbrio entre o sistema pró-coagulante e anticoagulante.

O diagnóstico laboratorial dos anticorpos antifosfolípides consiste na demonstração do anticoagulante lúpico por testes de coagulação e/ou anticorpos anticardiolipina e betaglicoproteína I por ensaio imunológico de fase sólida³.

Pesquisa de anticoagulante lúpico

Até o momento, a pesquisa de anticoagulante lúpico (AL) ainda é motivo de discussão pelos comitês de padronização internacional. Vários testes têm sido propostos, mas nenhum deles apresenta 100% de sensibilidade e especificidade dada à heterogeneidade desses anticorpos.

Os critérios para definir a presença de AL no plasma do paciente, estabelecidos pela Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) em 2009³⁴ são:

Prolongamento dos testes de coagulação dependentes de fosfolípides (testes de triagem)

Os testes de coagulação recomendados para a detecção de AL devem conter fosfolípides em baixa concentração, os indicados são: TTPa, tempo de coagulação com sílica coloidal, teste com veneno da víbora de Russell diluído (TVVRd); teste de inibição da tromboplastina (TTI); Ecarin/Textarin.

Para evitar falsos resultados negativos, o Comitê recomenda a utilização de no mínimo dois testes de triagem baseados em princípios diferentes. Além disso, o plasma-teste e os plasmas controles devem ser submetidos à dupla centrifugação para a retirada das plaquetas (contagem de plaquetas no plasma abaixo de 10 x 10°/L).

Demonstrar o inibidor

A demonstração é realizada pelo estudo das misturas (uma parte do plasma do paciente e uma parte do plasma normal). O AL impede a correção dos tempos de coagulação do teste, após a mistura. Em paralelo, deve-se excluir a heparina na amostra através do TT que também impede a correção do teste no estudo das misturas.

Demonstrar que o inibidor em investigação é dependente de fosfolípide (prova confirmatória)

A prova confirmatória é a demonstração da correção do efeito inibitório do AL por adição de alta concentração de fosfolípide (lisados plaquetários – plaquetas congeladas e descongeladas; plaquetas lavadas e ativadas com ionóforo de cálcio; microvesículas derivadas de plaquetas; lipossomas fosfolipídicos – fosfatidilserina; fosfolípides hexagonais) diferenciando de outros inibidores da coagulação cujo prolongamento permaneça após a mistura.

Testes de triagem para a detecção de AL

Tempo de tromboplastina parcial ativado

O TTPa é o teste mais utilizado para triagem do AL por ser simples e de fácil automação, porém, a sensibilidade é dependente dos componentes fosfolipídicos (cefalina) e do ativador da fase de contato. Além disso, situações como resposta de fase aguda e gravidez, em que os níveis de fibrinogênio e fator VIII:C estejam elevados, podem promover o encurtamento do TTPa, mascarando a presença de AL em baixos títulos.

Tempo de coagulação sílica coloidal

O teste tempo de coagulação com caulim (KTC) era muito utilizado na pesquisa de AL, com a introdução da automação nos laboratórios de rotina, o teste foi abandonado devido à turbidez gerada pela alta concentração de caulim. Mediante à dificuldade, o teste foi substituído por tempo de coagulação com sílica (SCT) com a utilização de sílica coloidal. Atualmente, o mercado apresenta preparações que contêm o reagente de triagem e o confirmatório³⁵.

Teste com veneno de víbora de Russell diluído

O veneno da víbora de Russell ativa diretamente o fator X da coagulação, independentemente do fator VII e dos fatores da via intrínseca da coagulação. É mais específico para AL que o TTPa e não sofre interferência dos inibidores específicos dos fatores VIII:C e IX. De acordo com alguns autores, o teste com veneno de víbora de Russell diluído (TVVRd) tem maior sensibilidade em detectar os anticorpos dependentes de beta-2-glicoproteína I, enquanto o KCT ou o SCT os anticorpos ligados à de protrombina.

Teste de inibição da tromboplastina

Embora o teste tempo de protrombina (TP) utilize fosfolípide na reação, dificilmente é alterado pela presença de AL devido à alta concentração fosfolipídica, mas quando diluída a tromboplastina, o teste passa a ter sensibilidade em detectar o anticorpo. O Subcomitê da ISTH não recomenda o teste de inibição da tromboplastina (TTI) em razão da variabilidade dos reagentes de tromboplastinas e a falta de padronização nas diluições do reagente³⁶.

Pesquisa de AL em pacientes anticoagulados Anticoagulantes orais (antagonista de vitamina K)

Em 2009, o ISTH recomendou que os testes TVVRd e TTPa poderiam ser utilizados para pesquisa de AL em amostras de pacientes recebendo antagonista de vitamina K, mas com critérios. Em pacientes com INR menor que 1,5, o plasma é realizado sem mistura com o pool de plasmas normais. Já naqueles com INR entre 1,5 a 3, o plasma deve ser misturado com o pool na proporção 1:1, tanto no teste de triagem como no confirmatório³⁷.

Heparina

Ambos, ISTH 2009 e 2014 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), recomendam cautela ao interpretar os resultados de pesquisa de AL em pacientes que receberam heparina não fracionada (HNF), enquanto BCSH 2012 especifica que a pesquisa do anticorpo não deve ser realizada em pacientes que receberam doses terapêuticas, pois pode causar resultados não confiáveis. CLSI 2014 discute que o reagente neutralizante de heparina presente nos kits comerciais de TVVRd não é suficiente para a total retirada do anticoagulante em doses terapêuticas.

Novos anticoagulantes

Inibidores diretos de trombina, tais como dabigatrana e argatrobana interferem em todos os testes para a pesquisa de AL e apresentam alto risco de falso-positivos.
Embora a deficiência adquirida dos múltiplos fatores dependentes de vitamina K poder ser corrigida por testes
de mistura, os medicamentos anticoagulantes que inibem
diretamente a trombina e o fator X ativado (rivaroxabana, apixabana) impedem a correção do tempo de coagulação após a mistura com plasma normal, dificultando a
pesquisa de AL. A rivaroxabana, por exemplo, interfere
mais no teste TVVRd do que no TTPa e efeito variável no
TTI³⁸.

Interpretação: conclui-se que o plasma teste seja positivo para o AL se pelo menos um dos testes apresentar resultado positivo. O algoritmo da pesquisa do AL está representado na Figura 8.

Pesquisa de anticorpos antifosfolípides de fase sólida

A pesquisa de anticorpos antifosfolípides inclui a detecção de anticorpos anticardiolipina e beta-2-glicoproteína I e são comumente detectados por Elisa e os critérios de classificação para o diagnóstico de síndrome antifosfolípide (SAF) incluem IgG e IgM. Embora seja controverso o papel dos anticorpos anticardiolipina (ACL) no diagnóstico da SAF, ensaios metodologicamente corretos, com calibradores e controles confiáveis, tem valor diagnóstico com sensibilidade e especificidade semelhantes ao do ensaio de beta-2-glicoproteína I quando incluído o reagente beta-2-glicoproteína I no ensaio de ACL por Elisa³⁹.

Com relação aos anticorpos antibeta-2-glicoproteína I, estudos recentes mostram que os anticorpos contra domínio I são os que mais se correlacionam com a trombose e as complicações obstétricas, mas estudos clínicos adicionais e ensaios comercialmente disponíveis são necessários antes que este teste deva se recomendado.

Os títulos de anticorpo anticardiolipina são convertidos em unidades derivadas a partir de ensaios calibrados contra os padrões de Harris e expressos em GPL e MPL. Já os anticorpos antibeta-2-glicoproteína I são expressos em unidades arbitrárias. Sem dúvida há necessidade de padronização internacional, o que está em andamento para facilitar a uniformidade nos resultados de ACL antibeta-2-glicoproteína I.

Apenas os níveis de anticorpos de médio e alto títulos são incluídos como critérios de diagnóstico para a SAF[1]. O percentil 99, estatística não paramétrico, de corte parece ser mais específico do que o valor > 40 GPL. Portanto, é recomendado que os valores de corte sejam estabelecidos em cada laboratório com base na população local de voluntários saudáveis, cerca de 120 indivíduos. Se isso não for viável, os valores de corte do fabricante podem ser aceitáveis se medições locais em 20 indivíduos saudáveis ou mais produzirem resultados semelhantes.

Os resultados dos ensaios de fase sólida devem ser interpretados conjuntamente aos de AL para a avaliação do significado clínico. Estudos recentes demonstraram que o risco de trombose em pacientes com SAF aumenta com o número de testes positivos. Os resultados positivos devem serem confirmados após 12 semanas, de acordo com os critérios revisados de síndrome antifosfolípes^{36,38,39}.

Outros fatores Sistema fibrinolítico

As anormalidades do sistema fibrinolítico, tanto de caráter congênito quanto adquirido, são mais raras, mas podem levar tanto a sangramentos excessivos quanto à trombose. O estado de hiperfibrinólise primária com sangramento anormal pode ocorrer em várias situações como trauma, malignidade, transplante de figado e por deficiência congênita de inibidores fibrinolíticos.

Vários testes laboratoriais foram desenvolvidos para a avaliação do sistema fibrinolítico.

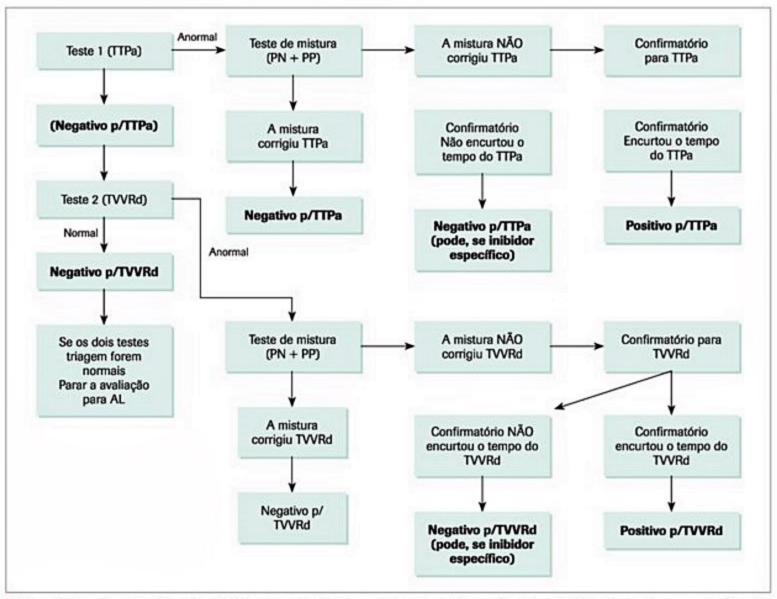


Figura 8. Pesquisa de anticoagulante lúpico com os testes tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) e tempo do veneno da víbora de Russell diluído (TVVRd).

Lise de euglobulinas

Um dos primeiros testes desenvolvidos para avaliação da fibrinólise foi o tempo de lise de euglobulinas. O teste se baseia na precipitação, em meio ácido, das euglobulinas plasmáticas (fibrinogênio, plasminogênio e ativadores do plasminogênio) com a retirada da maior parte dos inibidores fibrinolíticos. O precipitado é dissolvido em meio alcalino e coagulado por adição de cloreto de cálcio. O tempo de lise do coágulo é inversamente proporcional à atividade fibrinolítica plasmática. Apesar de simples, o método apresenta vários fatores de erro e baixa sensibilidade, mas pode ser utilizado como teste de triagem na investigação do sistema fibrinolítico⁴⁰.

Plasminogênio

A determinação da função do plasminogênio é o teste mais difundido e mais confiável para a investigação do sistema fibrinolítico. Pode ser determinada por métodos amidolítico ou cromogênico e caseinolítico. O método amidolítico ou cromogênico é o de escolha, dada as sensibilidade e especificidade. Ao plasma-teste, convenientemente diluído, se adiciona um excesso de estreptoquinase (SK). O complexo formado plasminogênio-SK catalisa a ruptura do substrato cromogênico e libera o radical p-nitroanilina (pNA) de cor amarela. Como há excesso de SK no meio, não há plasminogênio livre que possa se ativar a plasmina.

No método caseinolítico, o plasminogênio é convertido em plasmina por ação de SK ou uroquinase, a plasmina gerada libera tirosina a partir de caseína, contida no meio. A concentração de plasminogênio é diretamente proporcional à quantidade de tirosina liberada que é detectada por leitura espectrofotométrica.

A deficiência de plasminogênio pode ser em decorrência da diminuição quantitativa (hipoplasminogenemia) ou da qualitativa (displasminogenemia).

A quantificação do plasminogênio pode ser realizada por métodos imunológicos como eletroimunodifusão, imunodifusão radial, incorporando o anticorpo antiplasmingênio em gel de agarose em ambos os testes.

Embora o plasminogênio atue na a dissolução da fibrina, nem todos os indivíduos com deficiência de plasminogênio são acometidos de trombose. Mas deficiências de padrões homozigotos ou heterozigotos podem promover trombose quando associados a outros defeitos genéticos como, mutação do fator V Leiden⁴¹.

Ativador tecidual do plasminogênio (t-PA)

Na fibrina há certas estruturas polipeptídicas de alta afinidade pelo t-PA e plasminogênio que em contato se aderem e reagem entre si na velocidade mil vezes maior que na presença de fibrinogênio. Baseados nessas características, desenvolveu-se um método cromogênico ou colorimétrico que utiliza estruturas semelhantes à fibrina, os produtos de degradação de fibrinogênio digeridos por BrCN e a poli-D-lisina, que são utilizados como estimuladores da reação, igualmente à fibrina in vivo. Para avaliar a reação é adicionado o substrato cromogênico S2251 que nessas condições é específico para a plasmina.

O t-PA também pode ser determinado com alta sensibilidade e especificidade pelo método imunológico Elisa. Além do plasma, permite a determinação quantitativa de extrato tissulares e sobrenadantes de cultura celular.

As deficiências de t-PA e u-PA são raras, com poucos relatos na literatura, principalmente correlacionando a deficiência com trombose⁴¹.

Ativador do plasminogênio tipo uroquinase (u-PA)

A produção excessiva de u-PA no grânulo alfa das plaquetas parece ser responsável por uma doença hemorrágica extremamente rara autossômica dominante denominada doença plaquetária de Quebec ou fator V Quebec. É caracterizada por trombocitopenia leve e sangramento de grave a moderado que ocorrem após 12 a 24 horas trauma ou cirurgia⁴².

O u-PA pode ser determinado no plasma ou outros fluídos biológicos por método cromogênico. A técnica se baseia na capacidade da uroquinase promover a ativação do plasminogênio em plasmina, a qual libera o radical pNA do substrato cromogênico específico.

Inibidor do ativador do plasminogênio (PAI)

Os métodos para a determinação do PAI são semelhantes ao t-PA, funcional e imunológico. O método funcional consiste de duas fases: na primeira é adicionado, ao meio contendo o plasma teste, um excesso de t-PA para se ligar ao PAI contido na amostra. O t-PA residual é determinado conforme descrito.

Marcadores da coagulação

A conversão da protrombina em trombina pelo fator X ativado libera o fragmento 1+2. O marcador de geração de trombina é um peptídeo de 32 aminoácidos cuja meia-vida é de 10 a 90 minutos. A trombina liberada é inativada pela AT, formando o complexo trombina-AT (TAT). Os níveis plasmáticos de TAT expressam a quantidade de trombina na circulação e, portanto, indicam hipercoagulabilidade.

No processo de conversão do fibrinogênio a monômeros de fibrina, os fibrinopeptídeos A (FPA) e B (FPB) são derivados da parte terminal das cadeias A-alfa e B-beta do fibrinogênio e podem ser medidos como indicadores da atividade da trombina. Após a polimerização e a estabilização da fibrina por ação do fator XIIIa, ocorre a ativação do sistema fibrinolítico que atuando sobre a fibrina polimerizada libera o D-dímero. Como a plasmina não é específica à fibrina polimerizada, atua sobre o fibrinogênio, liberando os produtos de degradação de fibrinogênio e B-beta-1-42. A plasmina quando atua sobre os monômeros de fibrina libera os PDFs e B-beta-15-42. Portanto, o dímero-D é produto de formação de fibrina estável.

Outro marcador da hemostasia é o complexo plasmina-antiplasmina. Quando a plasmina é gerada, um potente inibidor é liberado, a antiplasmina, formando o PAP que tem sido utilizado para a quantificação de plasmina formada in vivo⁴³.

D-dímero

A concentração plasmática de D-dímero, raramente encontra-se aumentada em indivíduos normais, porém em condições em que haja formação e degradação da fibrina, como tromboembolismo venoso, infecções, câncer, cirurgias, traumas, angina e infarto agudo do miocárdio, os níveis plasmáticos aumentam consideravelmente. Portanto, o D-dímero não é específico e sim considerado um teste de exclusão principalmente de doenças tromboembólicas44. Vários métodos foram desenvolvidos para quantificação dos D-dímeros diferindo entre si quanto à sensibilidade. A técnica mais conhecida é a aglutinação com partículas de látex, clássica (determinação semiquantitativa). Utiliza partículas de látex recobertas com anticorpo monoclonal anti-D-dímero de humano. A prova é positiva em concentrações acima de 500 ng/mL. Apesar da rapidez e facilidade de execução, a sensibilidade é baixa. Recentemente, esse método foi melhorado, sendo possível a quantificação dos D-dímeros nas concentrações acima de 250 ng/mL. Esse teste é baseado no método imunoturbidimétrico com leitura nefelométrica e encontrado no mercado de diferentes fabricantes.

O teste imunológico Elisa é considerado o gold standard para a quantificação de D-dímero com sensibilidade e especificidade de 94 a 95%. Atualmente, estão disponíveis vários kits de Elisa de quantificação rápida (Instant IA D-Dimer – Diagnostica Stago; Vidas D-Dimer – Organon Teknika).

Outro teste desenvolvido pela AGEN Biomedical, o SimpliRED, é o ensaio de aglutinação em sangue total que promove boa visualização da aglutinação na presença de níveis elevados de D-dímero, sem uso de equipamento e podendo ser realizado à beira do leito. De acordo com os estudos de Meyer et al., esse teste pode ser utilizado como exclusão apenas em condições de baixa probabilidade de embolia pulmonar.

Em várias circunstâncias, a quantificação do D-dímero é insuficiente para o diagnóstico de exclusão, tendo-se que incluir exames de imagem.

Fragmento 1+2(F1+2)/FPA/TAT/PAP

Esses marcadores são quantificados pela técnica de Elisa utilizando monoclonais específicos. Podem estar aumentados no infarto agudo do miocárdio, câncer, diabete, doenças tromboembólicas e em idade avançada.

A quantificação dos marcadores por técnica Elisa tem sensibilidade e especificidade que variam de 80 a 90%, porém são exames caros e em geral não disponíveis na rotina diária.

Controle laboratorial dos anticoagulantes

Anticoagulantes orais

O TP, por avaliar os fatores da via extrínseca da coagulação, é o teste de escolha para a monitoração dos anticoagulantes orais. Contudo, a utilização do TP com esta finalidade há 20 anos não apresentava uniformidade, dada às diferentes preparações de tromboplastina. Inicialmente, a tromboplastina foi produzida a partir de cérebro humano e posteriormente substituída por cérebro de animais, acarretando variações interlaboratoriais e sérios problemas para os pacientes. Para atingir o nível terapêutico ideal baseado em resultados variados do TP, eram necessárias doses cada vez mais elevadas de varfarina, o que aumentava o sangramento. A dose inadequada do anticoagulante estava associada à monitorização realizada em laboratórios que utilizavam tromboplastina de baixa sensibilidade¹.

Para diminuir os problemas causados por esta variabilidade de sensibilidade da tromboplastina, e promover a padronização do TP, a Organização Mundial de Saúde (OMS) em colaboração com o Comitê Internacional de Trombose e Hemostasia, na década de 1980, instituiu o Índice de Normatização Internacional (INR) que é calculado a partir da relação dos tempos de coagulação do plasma do paciente e do normal, elevado ao Índice de Sensibilidade Internacional (ISI). Os fabricantes de reagente passaram a comparar as tromboplastinas produzidas com a tromboplastina de referência mundial da OMS e calcular o ISI para cada lote produzido para cálculo do INR.

O ISI preconizado do reagente deve variar entre 1,0 a 1,2, para maior segurança do procedimento terapêutico.

Heparinas

As heparinas são uma mistura heterogênea de glicosaminoglicanos de tamanhos variáveis cujo efeito anticoagulante requer um cofator plasmático, a AT. O peso molecular pode variar de 30.000 a 5.000 daltons (HNF), de 10.000 a 2.000 daltons (heparinas de baixo peso molecular) e o pentassacarídeo sintético (Fondaparinux) com peso molecular abaixo de 2.000 daltons.

As HNF ainda são amplamente utilizadas no tratamento de tromboembolismo venoso, são administradas por via parenteral (intravenosa [IV] ou subcutânea [SC]) e exigem controle laboratorial. Em razão da ligação a várias proteínas plasmáticas, como fibronectina, fibrinogênio, fator Von Willebrand, fator plaquetário 4 e outras, a biodisponibilidade plasmática é variável, com necessidade de monitoração.

O teste clássico de monitoração da HNF é o TTPa por inativar além do fator X ativado, a trombina e os fatores com resíduos de serina, XIIa, XIa, IXa e Xa. Nos anos 1970, um único estudo retrospectivo com 260 pacientes concluiu que a dose terapêutica eficaz da HNF apresentava como resultado a razão TTPa do paciente e plasma normal de 1,5 a 2,5 e correspondente a 0,2 a 0,4 U/mL de heparina baseada na titulação com sulfato de protamina. Ao contrário dos anticoagulantes antivitamina K que a faixa terapêutica é baseada no INR cujos valores foram estabelecidos a partir de grandes estudos, enquanto a dose terapêutica da HNF foi apenas observacional, mas utilizada até hoje. Contudo, há evidências da associação de anticoagulação com heparina inadequada, determinada pelo TTPa, e tromboses recorrentes⁴⁵.

Atualmente são encontradas no mercado pelo menos 20 preparações diferentes de reagentes de TTPa e com sensibilidade variável à heparina. Consequentemente, a terapêutica de 1,5 a 2,5 pode ser adequada para alguns reagentes, mas não para todos. Deve-se considerar também as condições clínicas que elevam TTPa interferindo no resultado da ação da heparina, como anticoagulante antivitamina K, deficiência de pré-calicreína, anticoagulante lúpico, resposta de fase aguda com o aumento de fator VIII e fibrinogênio, insuficiência hepática, coagulopatias de consumo e outras.

Uma alternativa é correlacionar o tempo de coagulação do TTPa com níveis diferentes de heparina avaliados pelo método cromogênico, antifator X ativado, o mesmo que é utilizado para monitorar as heparinas de baixo peso molecular. Porém a toda troca de lote do reagente de TTPa nova correlação deve ser realizada⁴⁶.

De acordo com alguns autores a monitoração com maior segurança para o paciente deve ser realizada pelo método anti-Xa, é considerado o range terapêutico de 0,3 a 0,7 U/mL.

As heparinas fracionadas, ou de baixo peso molecular, quando se complexam à AT, inibem diretamente o fator X ativado (Xa). Tendo como base este mecanismo, foi desenvolvido um teste cromogênico específico para detecção do anti-Xa, e como princípio a adição ao meio, um excesso de fator Xa e AT que se complexam com a heparina plasmática. O fator Xa residual é inversamente proporciona à heparina contida na amostra.

A monitoração das heparinas de baixo peso deve ser realizada nas seguintes situações: pacientes com insuficiência renal, mulheres com baixo peso (< 57 kg), gestantes, crianças e recém-nascidos, pacientes idosos com mais de 75 anos e na investigação de sangramento.

Apesar de o teste ser amplamente utilizado para monitoração da heparina fracionada, algumas considerações devem ser feitas como: (1) o tempo entre a coleta de sangue e a separação do plasma para a realização do teste tem impacto na interpretação da farmacocinética da droga. Recomenda-se o tempo máximo 2 horas; (2) nos pacientes com deficiência de AT, a concentração de heparina é determinada porém, não necessariamente corresponde a sua capacidade anticoagulante in vivo⁴⁷.

Pesquisa de anticorpo anti-heparina

A trombocitopenia induzida pela heparina (HIT) é definida com a diminuição da contagem de plaquetas seguida da exposição à heparina. Pode manifestar-se em duas formas: tipo I, uma forma benigna não associada ao risco trombótico com mecanismo ainda desconhecido. Provavelmente, relacionado a efeito antiagregante de origem não imune que com a retirada da heparina, rapidamente (cerca de dois dias) as plaquetas retornam aos valores normais.

A forma tipo II é mediada por anticorpos e está associada a risco trombótico⁴⁸. O desencadeamento da HIT tipo II se dá pela produção de anticorpo da classe IgG contra o complexo PF4-heparina. O imunocomplexo IgG--heparina-PF4 se liga à superfície de outras plaquetas induzindo à ativação e à agregação destas células.

O diagnóstico de HIT é basicamente clínico e confirmado por testes laboratoriais. O critério inclui: plaquetopenia (50% abaixo da contagem basal do paciente); exclusão de outras causas de plaquetopenia; a recuperação do número de plaquetas após a retirada da heparina.

O diagnóstico laboratorial é baseado na demonstração in vitro de anticorpos por testes funcionais e imunológicos. Os funcionais avaliam a atividade de plaquetas normais da heparina em várias concentrações (0,1 a 0,5 UI/ mL) e do soro ou plasma do paciente, inclui agregação plaquetária induzida pela heparina (APIH) e liberação de serotonina devido à grande sensibilidade do teste é considerado gold standard. O teste imunológico Elisa detecta o anticorpo anti-heparina que se liga ao complexo PF4-heparina e atualmente está disponível o método imunoturbidimétrico com a vantagem de automação. Embora os testes imunológicos sejam tecnicamente mais fáceis de realização e com maior sensibilidade, mas comparativamente os testes funcionais demonstram maior especificidade.

Considerações finais

- Em laboratório especializado em hemostasia tem cada vez mais auxiliado o diagnóstico clínico de doenças hemorrágicas e trombóticas por uso de reagentes mais sensíveis e equipamentos mais precisos.
- A investigação de uma possível doença hemorrágica, além da história e do exame físico, é realizada inicialmente com o auxílio dos testes laboratoriais de triagem das hemostasias primária e secundária.
- Os teste de triagem da hemostasia secundária são TTPa, TP, TT e estudo das misturas, dependendo dos resultados são empregadas as provas específicas.
- Para o diagnóstico laboratorial das hemofilias A e B são necessários os seguintes testes: TTPa, PT, TT, determinação do fator VIII:C para hemofilia A e IX para a he-

mofilia B e atividade do cofator de ristocetina para a diferenciação da doença de von Willebrand (tipos 2N e 3) e pesquisa de inibidores específicos, para os pacientes que recebem reposição de fator.

- Os testes laboratoriais para a investigação da hemostasia primária são: contagem de plaquetas, tempo de sangramento e agregação plaquetária em sistema óptico e impedância. Outros métodos de avaliação da função plaquetária podem ser empregados para maior esclarecimento do diagnóstico.
- Os testes laboratoriais para o diagnóstico da doença de von Willebrand e tipagem da doença são: TTPa, tempo de sangramento, contagem de plaquetas, determinação da atividade do fator VIII:C, quantificação do antígeno de von Willebrand, atividade do cofator de ristocetina, agregação plaquetária induzida pela ristocetina, quantificação da afinidade do fator Von Willebrand pelo fator VIII:C e análise multimérica do fator Von Willebrand.
- A trombofilia pode ser de causa congênita e/ou adquirida.
- Os testes laboratoriais para a investigação da trombofilia são: determinação de AT, PC, PS, pesquisa de fator V Leiden, protrombina mutante, hiper-homocisteinemia, disfibrinogenemia, pesquisa de anticorpos antifosfolipídeos e outros fatores (do sistema fibrinolítico, agregação plaquetária).
- O D-dímero, produto de geração e degradação de fibrina polimerizada, é um marcador de exclusão de doenças tromboembólicas.
- O TP, por avaliar os fatores da via extrínseca da coagulação, é o teste de escolha para a monitoração dos anticoagulantes orais, por meio do INR. As tromboplastinas de ISI entre 1,0 e 1,2 são as mais adequadas por apresentarem maior sensibilidade para o controle terapêutico.
- A monitoração das HNF pelo teste anti-Xa é mais acurada em relação ao teste coagulométrico TTPa, devido às variações inerentes à metodologia. As heparinas de baixo peso molecular, são monitoradas pelo teste cromogênico, antifator X, somente quando necessário.

Referências bibliográficas

- Brasil. Ministério da Saúde. Manual de diagnóstico laboratorial das Coagulopatias hereditárias e plaquetopatias, 2012.
- Sahud MA. Laboratory Diagnosis of Inhibitors. Sem Thromb Hemost. 2000;2692):195-203.
- Allen GA, Glader B. Approach to the bleeding child. Pediatr Clin N Am. 2002;49:1239-56
- Fareed J, Messmore HL, Walenga JM, Berne EW Jr. Diagnostic efficacy of newer syntetic-substrate methods for assessing coagulation variables: a critical overview. Clin Chem. 1983;29:225-36.
- Mackie IJ, Kitchen S, Machin SJ, Lowe GD; Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guideline on Fibrinogen Assays. Br J Haematol 2003;121:396-404.
- Kitchens CS, Newcomb TF. Factor XIII. Medicine. 1979;58(6):413-29.
- Lee MM, Messori A and the Factor VIII and IX Scientific and Standardization Committee of the International Society for Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost. 1991;66:384-86.
- Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. Thromb Haemost. 1995;73(2): 247-51.

- Morrison AE, Ludlam CA. Adquired haemophilia and its management. Br J Haematol. 1995;89:231-36.
- Cattaneo M. Inherited platelet-based bleeding disorders. J Thromb Haemost. 2003;1:1628-36.
- 11. Harrison P. Platelet function analysis. Blood 2005;19:111-23.
- Rand ML, Leung R, Packham MA. Platelet function assays. Transf Apheresis Sc. 2003;28:307-17.
- Dusse LMS, Vieira LM, Carvalho MG. Pseudotrombocitopenia. J Br Patol Med Lab. 2004;40(5):321-4.
- Rothschild C, Carneiro JDA. Púrpuras plaquetopênicas e vasculares. In: Marcondes E, Costa FAV Ramos JLA, Okay Y, editores. Pediatria Básica. São Paulo: Sarvier, 2003. pp.729-32.
- Jurk K, Kehrel B. Platelets: Physiology and Biochemistry. Semin Thromb Hemost. 2005;31(4):381-92.
- Gresele P, Subcommittee on Platelet Physiology. Diagnosis of inhetited platelet function disorders: guidance from the SSC of the ISTH. J Throm Haemost. 2015;13:314-22.
- Krishnegowda M, Rajashekaraiah V. Platelet disorders: an overview. Blood Coagul Fibrinolysis. 2015;26:479-91.
- Cattaneo M, Federici AB, Mannucci PM. Diagnosis and treatment of von Willebrand's disease. Int J Ped Hematol Oncol. 1994;1:499-508.
- Favaloro EJ. The utility of the PFA-100 in the identification of von Willebrand disease: a concise review. Semin Thromb Hemost. 2006;32(5):537-45.
- Federici AB, Mannucci PM. Diagnosis and management of Willebrand disease. Haemophilia. 1999;5(2):28-37.
- Favaloro EJ, Bonar R, Chapman K, Meiring M, Funk Adcock D. Differential sensitivity of von Willebrand factor (VWF) 'activity' assays to large and small VWF molecular weight forms: a cross-laboratory study comparing ristocetin cofactor, collagen-binding and mAb-based assays. J Thromb Haemost. 2012;10(6): 1043-54.
- Tripodi A. A review of the clinical and diagnostic utility of laboratory tests for the detection of congenital thrombophilia. Sem Thromb Haemost. 2005;31(1):25-31.
- Rosendal FR. Risk factor in venous thrombotic disease. Thromb Haemost. 1999;82(2):610-5.
- Michiels JJ, Hamulyak K. Laboratory Diagnosis of Hereditary Thrombophilia. Thromb Haemost. 1998;24:309-20.
- De Moerloose P, Reber G, Bouviar CA. Spuriously low levels of protein C with Protac activation clotting assay. Throm Haemost. 1988;59:543.
- Gandrille S, Borgel D, Sala N, Espinosa-Parrilla Y, Simmonds R, Rezende S, et al.;
 Plasma Coagulation Inhibitors. Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis.
 Protein S deficiency: a database of mutation summary of the first update. Thromb Haemost. 2000;84(5):918.
- Zoller B, Svensson PJ, He X, Dahlback B. Identification of the same factor V gene mutation in 47 out of 50 thrombosis-prone families with inherited resistance to activated protein C. J Clin invest. 1994;94:2521-4.
- Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistence to APC. Nature. 1994;369:64-7.
- Poort S, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated

- plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood. 1996;88(10): 3698-703.
- D'Angelo a, Selhud J. Homocysteine and Thrombotic Disease. Blood. 1997; 90(1):1-11.
- Tripodi A, Mannucci PM. Laboratory Investigation of Thrombofilia. Clinical Chemistry. 2001;47:1597-606.
- Walter S, Stabler S, Lefkowitz JB. Fibrinogen Denver: a disfibrinogenemia associated with an abnormal reptilase time and significant bleeding. Haemophilia. 2006;12:393-7.
- Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti-β-glicoproteína I, antiprothrombin antibodies and the risk of thrombosis in the antiphodpholipid syndrome. Blood 2003;102(8):2717-23.
- Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH. Ortel T, Galli M, Degroot PG. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. J Thromb Haemost. 2009;7:1737-40.
- Chantarangkul V, Tripodi A, Arbini A, Mannucci PM. Silica clotting time (SCT) as a screening and confirmatory test for detection of the lupus anticoagulants. Thromb Res. 1992;67(4):355-65.
- Moore GW. Recent Guidelines and Recommendations for Laboratory Detection of Lupus Anticoagulants. Semin Thromb Hemost. 2014;40:163-71.
- Kershaw G, Suresh S, Orella D, Nguy YM. Laboratory identification of lupus anticoagulants. Semin Thromb Hemost. 2012;38(4):375-84.
- Ortel TL. Laboratory Diagnosis of Lupus Anticoagulant. Curr Rheumatol Rep. 2012;14:64-70.
- Devreese KM, Pierangeli SS, De Laat B, Tripodi A, Atsumi T, Ortel TL. Testing for Antiphospholipid antibodies with solid phase assays: guidance from SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2014;12:792-5.
- Buckell M. The effect of citrate on euglobuline methods os estimating fibrinolytic activity. J Clin Path. 1958;11:403.
- Collen D. The plasminogen (fibrinolytic) system. Thromb Haemost. 1999;82: 259-70.
- McKay H, Derome F, Haq MA. Bleeding risks associated with inheritance of Quebec platelet disorder. Blood. 2004;104:159-65.
- Stegnar M, Vene N, Bozic M. Do haemostasis activation markers that predict cardiovascular disease exist? Pathol Haemost Thromb. 2004;33:302-8.
- Meyer G, Roy PR, Sors H, Sanchez O. Laboratory tests in diagnosis of the pulmonary embolism. Respiration. 2003;70:125-32.
- van den Besselaar AM, Neuteboom J, Meeuwisse-Braun J, Bertina RM. Preparation of lyophilized partial thromboplastin time reagent composed of synthetic phospholipids: usefulness for monitoring heparin therapy. Clin Chem. 1997;43(7):1215-22.
- Rosenberg AF, Zumberg M, Taylor L, LeClaire A, Harris N. The Use of anti-Xa assay to monitor intravenous unfractionated heparin therapy. J Pharm Pract. 2010;23(3):210-6.
- Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use and monitoring of heparin. Brith Soc Haematol. 2006;133:19-34.
- 48. Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. J Thromb Haemost. 2003;1:1471-8.

Paula Ribeiro Villaça Elbio Antonio D'Amico Erica Okazaki Audrey Kruse Zeinad Valim

SUMÁRIO

Introdução e definições, 160 Coagulopatias congênitas, 160

> Doença de Von Willebrand, 160 Hemofilia, 163 Coagulopatias adquiridas, 168

Described 171

Doença hepática, 171

Considerações finais, 172

Referências bibliográficas, 172

Introdução e definições

A coagulação corresponde a uma sequência de reações enzimáticas que culmina com a formação de monômeros de fibrina. Estes se organizam em polímeros que formarão uma malha de fibrina. Como isto ocorre sobre o "tampão plaquetário" formado em resposta à lesão da parede vascular, essa malha fará com que o "tampão" se torne mais duradouro e resistente, permitindo a reparação tecidual adequada.

Os distúrbios da coagulação surgem quando há redução da função de uma ou mais pró-enzimas envolvidas no mecanismo de coagulação ou na inibição da coagulação, podendo resultar em manifestações hemorrágicas ou trombóticas, respectivamente, podendo ser congênitas ou adquiridas.

Ao ocorrerem alterações dos fatores da coagulação, o "tampão plaquetário" inicial não será estabilizado pela hemostasia secundária normal, levando à dissolução do coágulo e ao sangramento, que se diferencia daquele causado por anormalidades plaquetárias; as deficiências de fatores levam a sangramentos em tecidos profundos e articulares e deficiências leves podem se apresentar como sangramento tardio após cirurgias. Muitos pacientes com deficiências graves de fatores apresentarão alterações nos testes de triagem laboratorial, porém aqueles que apresentam deficiências leves podem apresentar sangramentos mesmo com os testes de triagem dentro dos limites da normalidade.

Neste capítulo, serão abordadas as coagulopatias que cursam com manifestações hemorrágicas.

Coagulopatias congênitas

As doenças hemorrágicas congênitas são condições pouco frequentes na prática médica e resultam de alterações quantitativas e/ou qualitativas de fatores da coagulação.

Entre as coagulopatias hereditárias, a doença de Von Willebrand (DVW) e as hemofilias são as mais comuns. As deficiências de fatores I (fibrinogênio), II, V, VII, XI e XIII são consideradas coagulopatias raras, com prevalência que varia de 1:500.000 a 1:2.000.000^{1,2}. No Quadro 1, estão relacionadas as coagulopatias congênitas, os mecanismos de transmissão hereditária, os níveis hemostáticos mínimos, as principais manifestações clínicas e o tratamento.

De acordo com dados do Ministério da Saúde, em 2012, o Brasil tem registrados 5.445 pacientes com DVW, 9.122 hemofilicos A, 1.801 hemofilicos B e 2.184 pacientes com outras coagulopatias hereditárias e aos demais transtornos hemorrágicos³. No Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo estão cadastrados atualmente 354 pacientes portadores de coagulopatias congênitas, sendo 193 hemofilicos, 161 portadores de DVW e demais coagulopatias raras.

Doença de Von Willebrand

A DVW é uma anormalidade hemorrágica causada por redução e/ou disfunção do fator von Willebrand (FVW).

Epidemiologia

É a doença hemorrágica hereditária mais comum, acometendo de 0,8 a 2% da população⁴. Porém, a prevalência de doença sintomática é de aproximadamente 1 em 10 000⁵.

Etiologia e fisiopatologia

A DVW é caracterizada por mutações que levam ao comprometimento da síntese (tipos 1 e 3) ou da função do FVW (tipo 2)⁵.

Fator deficiente	Transmissão	Manifestações clínicas principais	Níveis hemostáticos	Tratamento	Alteração laboratorial
Fibrinogênio (I)	Autossômica recessiva	Sangramento do cordão umbilical, hemorragia intracraniana, hemartrose, menorragia, epistaxe, gengivorragia, aborto de repetição	0,5-1 g/dL	Concentrado de fibrinogênio ou crioprecipitado ou PFC	TP, TTPA e TT prolongados Diminuição do fibrinogênio
Protrombina (II)	Autossômica recessiva	Sangramento do cordão umbilical, hemartrose, menorragia, epistaxe, gengivorragia	20-30%	Concentrado de complexo protrombínico ou PFC	TP e TTPA prolongados, TT normal Diminuição do FII
Fator V	Autossômica recessiva	Sangramento de mucosas, hematomas, hemorragia intracraniana	15-20%	PFC ou concentrados de plaquetas	TP e TTPA prolongados, TT normal Diminuição FV
Fator VII	Autossômica recessiva	Sangramento de mucosas, hemartroses, hematomas, hemorragia intracraniana	15-20%	Concentrado de fator VII/ fator VIIa recombinante ou concentrado de complexo protrombínico ou PFC	TP prolongado, TTPA e TT normals Diminuição FVII
Fator X	Autossômica recessiva	Sangramento do cordão umbilical, hemartroses e hematomas	15-20%	Concentrado de complexo protrombínico ou PFC	TP e TTPA prolongados, TT normal Diminuição FX
Fator XI	Autossômica recessiva	Sangramento pós-traumático	15-20%	PFC, DDAVP	TTPA prolongado, TP e TT normais Diminuição FXI
Fator XIII	Autossômica recessiva	Sangramento do cordão umbilical, hemorragia intracraniana, hemartrose, dificuldade de cicatrização, abortos de repetição	2-5%	Concentrado de FXIII ou crioprecipitado ou PFC	TP, TTPA e TT normais Solubilidade do coágulo aumentada Diminuição FXIII

A DVW tipo 1, doença autossômica incompletamente dominante, com penetrância variável, compromete aproximadamente 70% dos pacientes e representa uma deficiência quantitativa do FVW; no tipo 3, doença autossômica recessiva, há deficiência virtualmente completa, com níveis extremamente reduzidos ou indetectáveis de FVW. Já no tipo 2, geralmente doença autossômica dominante, são descritas quatro alterações funcionais do FVW, que originam os seguintes subtipos: 2A (deficiência de multímeros de peso molecular elevado e intermediário, com interação anormal entre o FVW e as plaquetas), 2B (FVW apresenta maior afinidade pelo receptor plaquetário GPIb), 2M (interação anormal entre o FVW e as plaquetas em razão da alteração no domínio do FVW que faz a mediação da ligação com a GPIb) e 2N (doença autossômica recessiva, com alteração da região do FVW que se liga ao fator VIII, resultando em baixas concentracões deste)5.

Foram descritas centenas de mutações em vários subtipos da DVW que podem ser acessadas no site <www.shef.ac.uk/vwf>.

A síntese do FVW é realizada pelas células endoteliais e megacariócitos e o gene que codifica esta produção está localizado no cromossomo 12. O FVW é uma glicoproteína multimérica que desempenha duas importantes funções: (a) media a adesão das plaquetas às estruturas do subendotélio vascular em sítios de lesão vascular e a agregação plaquetária em condições de alto estresse de cisalhamento; e (b) transporta o fator VIII, protegendo-o da depuração rápida^{6,7}.

O FVW circula como uma proteína multimérica, formada a partir da produção dos dímeros, estocados nos corpos de Weibel-Palade (células endoteliais) e nos grânulos-alfa (plaquetas), secretados quando há a estimulação adequada. Cada multímero contém um número variável de subunidades maduras, resultando em um peso molecular que varia de 500 a 20.000 kD. Como cada subunidade ou molécula tem vários sítios funcionais, que fazem a mediação da interação do FVW com outras moléculas, e que são independentes da organização multimérica, isto explica o potencial para contatos multivalentes do FVW, que são importantes para o seu papel na formação do trombo plaquetário⁷.

Achados clínicos

A expressão clínica da DVW é geralmente leve na maioria dos pacientes com tipo 1; a gravidade aumenta nos tipos 2 e 3. Em geral, a gravidade do sangramento está correlacionada com o grau de redução da função do FVW e da atividade do fator VIII⁷.

Sangramentos cutâneo (equimoses aos pequenos traumas) e mucoso (epistaxe, menorragia, sangramento em cavidade oral) predominam nas formas leves enquanto hemartroses, hematomas intramusculares, hemorragias pós-traumáticas e pós-cirúrgicas são observados nas formas graves. A gravidade dos sintomas pode diminuir com o aumento da idade; além disso, durante a gravidez e a terapia com estrógeno pode ocorrer aumento de fator VIII, tornando a sintomatologia mais leve^{1,6,8}.

Diagnóstico/exames complementares

A DVW caracteriza-se pela tríade: história de sangramentos cutâneo-mucosos, herança autossômica dominante e testes laboratoriais confirmatórios positivos. Alguns sintomas hemorrágicos frequentes em pacientes com DVW podem também ser comuns em indivíduos normais. Foi proposto o uso de um questionário padronizado e um score de sangramento a fim de se identificar os indivíduos que necessitam de investigação laboratorial para DVW⁹.

Mesmo com a disponibilidade atual de testes mais sofisticados, o diagnóstico da DVW pode ser difícil e necessitar de repetição e observação por determinado período.

Apesar de existir grande número de testes laboratoriais disponíveis, nenhum apresenta sensibilidade ou especificidade suficiente para diagnosticar todos os pacientes.

Além da variabilidade individual normal, o FVW e o fator VIII são reagentes de fase aguda e seus níveis podem aumentar 1 a 3 vezes acima do valor basal durante exercícios, estimulação adrenérgica, processos inflamatórios, gestação, neoplasia, entre outros^{6,10}.

O diagnóstico da DVW é feito em três etapas: (1) identificação dos pacientes com possível DVW, baseando-se na história clínica; (2) testes iniciais: por conta da incapacidade dos testes de triagem (coagulograma, tempo de sangramento e hemograma) em diagnosticar com precisão a DVW, é essencial a realização de testes específicos quando o diagnóstico for altamente suspeito em decorrência de uma história hemorrágica significativa. São eles: quantificação antigênica do FVW (FVW:Ag), mensuração da atividade do FVW (FVW:RCo = cofator de ristocetina, FVW:CB = ligação ao colágeno) e quantificação do fator VIII coagulante (FVIII:C); (3) classificação da DVW: aglutinação plaquetária induzida pela ristocetina (RIPA), aná-

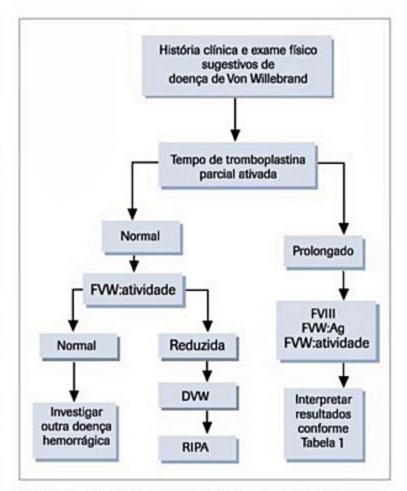


Figura 1. Diagnóstico laboratorial da doença de Von Willebrand.

lise multimérica do FVW e quantificação da ligação do FVW ao FVIII:C^{5,6,11} (Figura 1 e Tabela 1).

A DVW deve sempre fazer diagnóstico diferencial com outras alterações plaquetárias congênitas ou adquiridas e com a hemofilia A. A DVW subtipo 2B deve ser diferenciada da DVW tipo plaquetário ou pseudo-DVW. Na DVW adquirida, não há história prévia de sangramento e a história hemorrágica ocorre em paciente de idade mais avançada⁶.

Tratamento

Qualquer agente terapêutico deve corrigir os dois defeitos hemostáticos, isto é, a adesão plaquetária anormal

	Alterações quantitativas		Alterações qualitativas			
	Tipo 1	Tipo 3	Tipo 2A	Tipo 2B	Tipo 2M	Tipo 2N
FVW:Ag	↓ ou ↓↓	111	↓ ou normal	↓ ou normal	↓ ou normal	normal
FVW:RCo	1 ou 11	111	11 ou 111	11	11	normal ou ↓
FVIII:C	Normal ou ↓	111	↓ ou normal	↓ou normal	↓ou normal	11
RIPA	Normal ou ↓	111	1	1	↓ ou normal	normal
Multímeros	todos presentes	ausentes	ausência MAPM	redução ou ausência dos MAPM	todos presentes	todos presentes

FVW:Ag: quantificação antigênica do FVW; FVW:RCo: mensuração da atividade do FVW (cofator de ristocetina); FVIII:C: quantificação do fator VIII coagulante; RIPA: aglutinação plaquetária induzida pela ristocetina; MAPM: multímeros de alto peso molecular; 1: leve redução; 11: diminuição moderada; 11: diminuição acentuada; 1: aumento.

em razão da redução e/ou da disfunção do FVW e baixos níveis de fator VIII associados com defeitos do FVW¹².

O tratamento da DVW se baseia na reposição da proteína deficiente durante os episódios hemorrágicos e antes da realização de procedimentos invasivos. Isto pode ser realizado com o emprego da desmopressina (1-deamino-8-arginina vasopressina [DDAVP]) ou de concentrados plasmáticos contendo FVW^{11,13-15}.

O DDAVP promove a liberação do FVW dos estoques das células endoteliais. É administrada na dose de 0,3 mcg/kg, por via endovenosa (diluídos em 50 a 100 mL de solução salina) ou subcutânea, elevando as concentrações do FVW e do fator VIII¹³. O DDAVP pode, ainda, ser administrado por spray intranasal, em doses de 150 a 300 mcg^{14,15}, esta última apresentação não está disponível no Brasil. Como a resposta individual é reprodutível, uma dose teste deve ser administrada ao diagnóstico com a finalidade de caracterizar o padrão de resposta ao DDAVP. Terapias adjuvantes incluem drogas antifibrinolíticas, preparados com estrógenos e progestágenos e concentrados de plaquetas^{11,13,15}.

Os concentrados plasmáticos contendo fator VIII e FVW são indicados para os pacientes que não apresentam resposta ao DDAVP, ou quando é inadequada para a ocasião em questão. Nos Quadros 2, 3 e 4, estão demonstradas as doses e os tratamentos de escolha em cada subtipo da DVW^{13,15}.

Hemofilia

As hemofilias A e B (doença de Christmas) compreendem uma categoria de doenças hemorrágicas hereditárias, que resultam de deficiências dos fatores VIII e IX, respectivamente^{10,16}.

Epidemiologia

A prevalência estimada da hemofilia é de aproximadamente um caso em cada 5.000 a 10.000 nascimentos

Quadro 2. Modalidades terapêuticas que podem ser empregadas nos pacientes com doença de Von Willebrand^{11,13-15}

Tipo de DVW	Tratamento de escolha	Tratamento alternativo ou associado
Tipo 1	DDAVP*	Antifibrinolíticos, estrógenos
Tipo 2A	Concentrado FVIII-FVW	Antifibrinolíticos, estrógenos
Tipo 2B	Concentrado FVIII-FVW	Antifibrinolíticos, estrógenos
Tipo 2M	DDAVP*	Concentrado FVIII-FVW, antifibrinolíticos, estrógenos
Tipo 2N	DDAVP*	Concentrado FVIII-FVW, antifibrinolíticos, estrógenos
Tipo 3	Concentrado FVIII-FVW	DDAVP, antifibrinolíticos, estrógenos
Tipo 3 com aloanticorpos	FVIII recombinante	FVIIa recombinante, antifibrinolíticos, estrógenos

DVW: doença de Von Willebrand; FVIII: fator VIII; FVIIa: fator VII ativado.
 Com evidências de resposta ao teste terapêutico no paciente a ser tratado ou em um familiar acometido também testado.

Quadro 3. Doses recomendadas de concentrado de fator VIII - fator Von Willebrand de acordo com a situação clínica^{11,13,15}

Dose de FVIII (UI/kg)	Administração	Objetivo
50	Diária ou dias alternados	FVIII > 50 UI/ dL no mínimo por 7 dias
30	Diária ou dias alternados	FVIII > 30 UI/ dL no mínimo por 5-7 dias
20-40	Única	
20-40	Única + medicação antifibrinolítica	FVIII > 30 UI/ dL por 6 horas
	FVIII (UI/kg) 50 30 20-40	FVIII (UI/kg) 50 Diária ou dias alternados 30 Diária ou dias alternados 20-40 Única 20-40 Única + medicação

Quadro 4. Modalidades terapêuticas que podem ser empregadas nos pacientes com doença de von Willebrand de acordo com a intensidade da manifestação hemorrágica^{11,13-15}

Tipo de DVW	Sangramento	Tratamento
Tipo 1	Menor	DDAVP
	Maior	Concentrado FVIII-FVW/ DDAVP
Tipo 2	Menor	DDAVP (exceto 2B)/concentrado FVIII-FVW
	Maior	Concentrado FVIII-FVW
Tipo 3	Menor / Maior	Concentrado FVIII-FVW

do sexo masculino. A hemofilia A é mais comum que a B e representa cerca de 80% dos casos^{10,16}.

Etiologia e fisiopatologia

Embora sejam doenças de transmissão recessiva ligada ao cromossomo X, em 30 a 40% dos casos de hemofilia A não há história familiar, enquanto na hemofilia B a maioria dos pacientes relata história familiar de diátese hemorrágica¹⁰.

O gene que codifica o fator VIII é um dos maiores conhecidos. Os defeitos genéticos da hemofilia A compreendem deleções, inserções e mutações por todo o gene do fator VIII. Aproximadamente 40% da hemofilia A grave é causada pela inversão do intron 22. Como o gene do fator IX tem aproximadamente um terço do tamanho do fator VIII, suas mutações genéticas são mais facilmente identificáveis, em geral, causadas por pequenas alterações. Mais de 300 mutações foram relatadas, predominantemente com substituição de um único par de base^{17,18}.

Achados clínicos

As hemofilias A e B manifestam-se clinicamente por quadros hemorrágicos que podem ocorrer após traumatismos de mínima intensidade. Entretanto, muitas hemorragias características das hemofilias, tais como hemartroses e hematomas musculares, frequentemente ocorrem sem associação com traumatismos evidentes. A frequência e a gravidade das hemorragias geralmente são proporcionais à intensidade da deficiência do fator. Hemofilia grave é definida como ≤ 1% de atividade de fator, enquanto > 1 a 5% e > 5% são definidas como moderada e leve, respectivamente¹9. Quando o nível plasmático é superior a 40% não há manifestações hemorrágicas. As manifestações clínicas das hemofilias A e B são idênticas¹0 (Quadro 5).

Noventa por cento de todos os episódios hemorrágicos de hemofílicos ocorrem nas articulações e nos músculos, porém as manifestações hemorrágicas ao diagnóstico geralmente são sangramento em tecidos moles, sangramentos associados à injeção intramuscular e à cirurgia, bem como sangramento da cavidade oral por lesão de língua ou lábios^{16,20}.

O sangramento dentro das articulações - hemartroses – é originado dos vasos sinoviais e a hemorragia ocorre dentro da cavidade articular. As manifestações clínicas variam de acordo com a idade. Em crianças, sinais precoces de sangramento incluem irritabilidade e diminuição do uso do membro acometido. Em crianças mais velhas e adultos, os pacientes descrevem uma sensação premonitória - aura -, representada pela sensação de formigamento e calor na articulação pouco antes do início do edema e da dor. A seguir, ocorre desconforto e discreta limitação da mobilidade articular, seguidos de dor, aumento do volume, da temperatura e limitação da movimentação da articulação acometida18,21. As articulações mais frequentemente acometidas são joelhos, cotovelos, tornozelos, ombros, coxofemurais e punhos. Os sangramentos geralmente acometem uma articulação, porém acometimento de múltiplos locais não é incomum18,20. Sangramentos de repetição levam à destruição articular. Os mecanismos envolvidos são multifatoriais e incluem componentes inflamatórios da sinóvia, bem como degeneração da cartilagem²² (Figuras 2, 3, 4 e 5).

fator com suas características clínicas**		
Classificaçã	o Nível de fator	Características clínicas
Grave	≤ 196	Sangramentos espontâneos desde a infância Hemartroses espontâneas frequentes
Moderada	> 1-5%	Hemorragia secundária a trauma pequeno

Hemartrose espontânea

e cirurgia

Hemorragia secundária a traumas

Quadro 5. Classificação das hemofilias de acordo com o nível de

Raramente sangramento espontâneo

HA: hemofilia A: HB: hemofilia B.

>5-< 40%

Leve

Hemorragias intramusculares são a segunda causa mais comum de sangramento nos hemofílicos, podendo ocorrer espontaneamente ou após pequenos traumas¹⁶. Quando pequenos e superficiais, os hematomas são autolimitados e não apresentam maior significado clínico, exceto o desconforto local. Porém, os hematomas podem aumentar progressivamente e, quando acometem compartimentos fechados podem causar compressão de estruturas vitais, com concomitante isquemia distal, contraturas e neuropatia (síndrome compartimental)¹⁸.



Figura 2. Hemartrose aguda em joelho direito de paciente hemofílico.



Figura 3. Hemartrose aguda em joelho esquerdo de paciente hemofilico.



Figura 4. Artropatia hemofilica em joelho esquerdo.



Figura 5. Artropatia hemofilica em joelho esquerdo.

Sangramentos de língua, garganta ou pescoço podem se desenvolver rapidamente e são particularmente perigosos, pois podem levar à rápida obstrução das vias áreas superiores. Hematoma no músculo iliopsoas, mesmo em pequeno volume, causa dor de intensidade variável, no quadrante inferior do abdome e região inguinal, acompanhada de flexão da coxa. Quando ocorre do lado direito pode simular quadro de apendicite. O comprometimento do nervo femoral causa dor na face anterior da coxa, parestesia, hiperestesia e diminuição de força muscular. Sangramentos retroperitoniais e intraperitoniais também são comuns^{10,20} (Figuras 6, 7, 8 e 9)

A hematúria é uma manifestação clínica frequente da hemofilia grave; geralmente é benigna e não associada com perda da função renal. Na maioria das vezes é indolor, porém pode haver dor lombar e abdominal, tipo cólica renal, decorrente de coágulos na pelve renal ou no ureter²⁰.

O sangramento do trato gastrintestinal não é incomum. Nos pacientes nos quais o sangramento for persistente ou recorrente, frequentemente existe uma lesão anatômica associada, mais comumente úlcera péptica ou gastrite. Sangramento na parede intestinal é incomum e pode acometer o estômago ou o intestino,



Figura 6. Hematoma muscular em local de punção venosa em paciente hemofilico.



Figura 7. Hematoma muscular após injeção intramuscular em paciente hemofílico.



Figura 8. Hematoma pós-traumático em dorso de mão esquerda em paciente hemofilico.

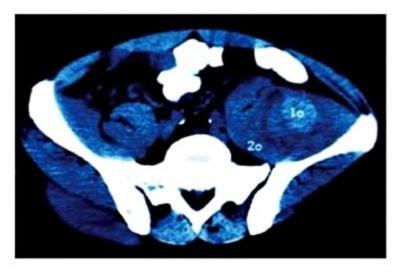


Figura 9. Tomografia evidenciando hematoma de músculo iliopsoas direito em paciente hemofílico.

delgado ou grosso. Em geral, há quadro de obstrução intestinal^{18,23}.

O sangramento intracraniano é a hemorragia mais perigosa para o paciente hemofílico. Em crianças, quase sempre é precedida de trauma, enquanto em adultos mais de 50% das hemorragias ocorrem sem trauma prévio. Geralmente com cefaleia, vômitos e letargia. Os sintomas comumente surgem logo após o evento traumático, mas podem surgir após dias ou semanas. Qualquer hemofílico com cefaleia não habitual, sobretudo se intensa e de duração superior a 4 horas, deve ser investigado quanto a sangramento intracraniano. Na suspeita, o paciente deve ser tratado imediatamente com a reposição do fator deficiente e, depois, avaliado com tomografia computadorizada. Se houver indicação de punção lombar, esta só poderá ser realizada após a reposição de fator 16,18.

Epistaxes são comuns nos hemofilicos graves e muitas vezes são desencadeadas por infecções das vias aéreas superiores, com congestão nasal. Ferimentos superficiais geralmente não apresentam sangramento anormal. O sangramento tardio é comum em pacientes com hemofilia; mesmo aqueles com hemofilia leve podem apresentar sangramento tardio após pequenos procedimentos cirúrgicos, tais como extração dentária²⁰.

Diagnóstico/exames complementares

O diagnóstico da hemofilia inicia com uma investigação cuidadosa da história familiar, particularmente do lado materno da família. Baseia-se na história clínica, no exame físico e nos exames laboratoriais. A presença ou a ausência de anemia depende da gravidade e da frequência dos sangramentos, e de outras condições associadas. Pode ocorrer neutrofilia após hemorragia intensa¹⁰.

Como os fatores VIII e IX fazem parte do mecanismo intrínseco da coagulação, o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) encontra-se prolongado, com normalidade da contagem plaquetária, do tempo de protrombina (TP) e do tempo de sangramento (TS). O diagnóstico definitivo é feito pela dosagem do fator VIII e do fator IX^{16,20}.

O diagnóstico diferencial das hemofilias inclui outras doenças hemorrágicas congênitas, tais como DVW, desordens plaquetárias e deficiência de outros fatores da coagulação. Deficiência de fator XI em homens pode simular hemofilia leve e a hemofilia B é clinicamente idêntica à hemofilia A. Tanto uma quanto a outra devem ser distinguidas da hemofilia A laboratorialmente 16,20.

Tratamento

A população hemofilica compreende um grupo de pacientes cujo tratamento é complexo e dispendioso. Algumas destas complexidades surgem em decorrência da raridade da doença, a natureza crônica, a variabilidade de gravidade e o fato de os pacientes não aparentarem "doença". Nem sempre se compreende que a falta de um tratamento adequado imediato pode levar a uma internação prolongada e ao uso errado ou mesmo à perda de produtos extremamente caros. O tratamento é realizado em centros com tratamento multiprofissional, com especialistas de diversas áreas, com treinamento no manejo destes pacientes 16,18,24.

A abordagem de pacientes com hemofilia é complexa e inclui o uso de terapia de reposição de concentrado do fator deficiente, tratamento adjuvante, tratamento preventivo e o das complicações da doença e daquelas decorrentes da terapia²⁵.

O uso difuso de concentrados de fatores da coagulação permite que os hemofilicos sejam tratados prontamente, inclusive em casa, permitindo uma vida praticamente normal.

As manifestações hemorrágicas dos hemofílicos devem ser tratadas com a reposição do fator deficiente. Contudo, o DDAVP pode tornar desnecessária esta modalidade terapêutica nos pacientes com hemofilia A leve ou moderada. A terapia de substituição envolve a educação e o treinamento de técnicas de autoinfusão de concentrado de fator ao paciente e à família, o pilar do tratamento domiciliar¹⁶ (Figura 10).

Recomenda-se que o tratamento dos portadores de coagulopatias hereditárias seja realizado por equipe mul-







Figura 10. Paciente hemofilico fazendo autoaplicação de concentrado de fator.

tidisciplinar (hematologista/pediatra, enfermeira, assistente social, psicóloga, ortopedista, fisioterapeuta, cirurgião dentista, entre outros), com função assistencial e de orientação ao paciente e à família 16,25.

O tratamento de reposição do fator deficiente, quando indicado, deve ser realizado o mais precocemente possível, preferencialmente com concentrados liofilizados específicos, que podem ser derivados de plasma ou recombinantes24,25.

No Brasil, a portaria RDC nº 23, publicada em 24 de janeiro de 2002, do Ministério da Saúde (http://redsang.ial.sp.gov.br/site/docs_leis/rs/rs14.pdf) vetou o uso de crioprecipitado no tratamento de pacientes com hemofilia A e com DVW não responsivos ao DDAVP, devendo o tratamento de substituição ser sempre realizado com concentrados comerciais de fator, salvo quando não houver disponibilidade destes25.

O tratamento de reposição pode ser definido como sob demanda (episódico) ou profilático, dependendo da periodicidade com que é realizada a reposição dos fatores de coagulação19.

No Brasil, o protocolo de profilaxia primária foi implantado preliminarmente em 2011 e aprovado em 2014 e baseia-se no escalonamento da dose de acordo com as manifestações hemorrágicas24,25. Disponível no site http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/ prt0364_06_05_2014.html.

No tratamento sob demanda, a reposição do fator VIII ou IX deve ser feita o mais precocemente possível, quando indicada16,21. Deve-se considerar o nível do fator a ser alcançado, o qual varia com o tipo e o local do sangramento ou com o procedimento a ser realizado (Tabela 2). Várias diretrizes para terapia de reposição foram determinadas empiricamente ao longo dos anos. As sugestões da Federação Mundial de Hemofilia podem ser encontradas no site www.wfh.org. No Brasil, o Ministério da Saúde publicou o Manual de Tratamento das Hemofilias como guia de diagnóstico e tratamento deste grupo de pacientes25.

A meia-vida do fator VIII varia de 8 a 12 horas e, cada unidade/kg de peso corpóreo infundida produz a elevação plasmática de 2 U/dL ou 2% de atividade de fator. A meia-vida do fator IX é de aproximadamente 24 horas e a infusão de 1 U de fator IX/kg de peso resulta em um incremento plasmático de 1 U/dL ou 1% de atividade de fator16. Dessa forma, o cálculo da dose necessária de fator para obter o nível plasmático desejado baseia-se na seguinte fórmula:

Hemofilia A: Unidades internacionais (UI) de fator VIII = peso (kg) \times delta / 2

Hemofilia B: UI de fator IX = peso (kg) \times delta delta = % a ser elevado (nível plasmático final menos o fator inicial do paciente)

O DDAVP produz aumento transitório do fator VIII e do FVW em pessoas normais, em indivíduos com hemofilia A leve ou moderada e em alguns pacientes com DVW. Após uma dose de 0,3 mcg/kg de peso, em hemofílicos A leves e moderados, pode haver o incremento de 3 a 5 vezes nas concentrações plasmáticas do fator VIII e von Willebrand em relação aos valores basais. De maneira semelhante ao que foi descrito para o tratamento da DVW, o paciente hemofilico A deve realizar o teste para avaliar a resposta individual antes de utilizar a droga no tratamento de um episódio hemorrágico²¹.

Modalidade de	Definição
tratamento	- Commyao
Episódico (sob demanda)	Tratamento de reposição de fator no momento de evidência clínica de sangramento
Profilaxia contínua	
Profilaxia primária	Tratamento de reposição regular contínua* iniciado antes de evidências de alteração osteocondral (determinada por exame físico e/ou exames de imagem) e iniciada antes da segunda hemartrose (tomozelos, joelhos, coxofemurais, cotovelos e ombros) e idade até 3 anos
Profilaxia secundária	Tratamento de reposição regular contínua* com início após 2 ou mais hemartroses (tornozelos, joelhos, coxofemurais, cotovelos e ombros) e antes da evidência de alteração osteocondral (determinada por exame físico e/ou exames de imagem)
Profilaxia terciária	Reposição regular contínua* com início após evidência de alteração osteocondral (determinada por exame físico e/ou radiografia simples da articulação afetada)
Profilaxia intermitente	
Periódica ou de curta duração	Tratamento utilizado com o objetivo de prevenir sangramentos. Realizado com período inferior a 45 semanas ao ano

^{(85%} da intenção de tratar).

Local da hemorragia	Nível de fator (UI/dL)	Dose i (UI/kg		Frequência das doses (horas)	Duração (dias)	
		FVIII	FIX			
Hemartrose	30-50	15-25	30-50	24	1-3	
Hematoma muscular	30-50	15-25	30-50	24	1-3	
Epistaxe	20-30	10-15	20-30	Dose única, em geral	Até resolução	
Hemorragia digestiva	50-80	25-40	50-80	12-24	Até resolução	
Lingua/ retrofaringe	80-100	40-50	80-100	12	7-10	
Hemorragia SNC	80-100	40-50	80-100	12	7-21	
Hematúria (fazer hiper- hidratação)	30-50	15-25	30-50	24	Até resolução	
Pequenas hemorragias	20-30	10-15	20-30	24	Até resolução	

As drogas antifibrinolíticas têm sido utilizadas como terapia adjuvante nos sangramentos mucosos, muito úteis nos procedimentos odontológicos. A dose usual do ácido tranexâmico é de 20 a 25 mg/kg/dose, por via oral, três vezes ao dia e a dose do ácido épsilon aminocaproico é de 50 a 60 mg/kg/dose, quatro vezes ao dia. Estas medicações devem ser evitadas em pacientes com hematúria 16.21,25.

Ainda como tratamento adjuvante são utilizados os selantes de fibrina, especialmente para sangramentos na cavidade oral, bem como para sangramento após circuncisão 16,21,25.

Não devem ser utilizados medicamentos que possam interferir na função plaquetária (sobretudo os que contenham ácido acetilsalicílico), nem deve ser utilizado medicamento com aplicação por via intramuscular^{21,25}.

Para analgesia, recomenda-se o paracetamol, associado ou não à codeína. Como anti-inflamatórios, recomenda-se o uso de ibuprofeno, naproxeno e os inibidores da COX-2^{16,25}. Qualquer procedimento invasivo (endoscopia, punções arteriais ou liquóricas e biópsia) deverá ser precedido de preparo^{16,21,25}.

Entre as complicações decorrentes do tratamento, encontram-se as doenças transmissíveis por hemocomponentes ou hemoderivados e o desenvolvimento de aloanticorpos (inibidores) contra o fator deficiente^{16,26}.

O desenvolvimento de inibidores pode ocorrer entre 10 a 30% dos hemofilicos A e entre 1 a 5% dos hemofilicos B^{24,26,27}. Clinicamente, os inibidores manifestam-se por má resposta ao tratamento habitual, aumento da frequência e/ou gravidade dos episódios hemorrágicos. Os inibidores são classificados como de baixo título (níveis ≤ 5 unidades Bethesda [UB/mL]), ou alto título (níveis > 5 UB/mL)^{16,19}.

O tratamento dos inibidores tem dois objetivos principais: (a) o controle dos episódios hemorrágicos; e (b) a erradicação do inibidor^{16,27}.

Para o controle/prevenção dos episódios hemorrágicos²⁷:

- Se baixo título (≤ 5 UB/mL): dobrar a dose usual do fator VIII ou IX a cada 12 – 24 horas; se não tiver boa resposta, utiliza-se os agentes de bypass – CCPa (complexo protrombínico parcialmente ativado) (75 a 100 U/kg a cada 12 a 24 horas) ou o FVII ativado recombinante (90 a 120 mcg a cada 2 a 3 horas).
- Se alto título (> 5 UB/mL): utiliza-se os agentes de bypass – CCPa (75 a 100 U/kg, a cada 12 a 24 horas) ou o FVII ativado recombinante (90 a 120 mcg a cada 2 a 3 horas). Nos pacientes com hemofilia B que apresentam reação alérgica ao concentrado de fator IX ou CCPa, deve ser utilizado o concentrado de FVII ativado recombinante para o tratamento dos eventos hemorrágicos, pois este não possui fator IX na composição.

O tratamento de escolha para o paciente que apresenta inibidor é a sua erradicação. Isto pode ser feito através da indução de imunotolerância, que consiste na administração regular do fator contra o qual foi desenvolvido o inibidor, por um período mínimo de 9 meses e máximo de 36 meses²⁵⁻²⁷. No Brasil, o protocolo de imunotolerância para hemofilia A foi implantado preliminarmente em outubro de 2011 e aprovado em 2014, por meio da Portaria nº 478, de 16 de junho de 2014. O mesmo encontra-se disponível no site http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/ anexo/anexo_prt0478_16_06_2014.pdf.

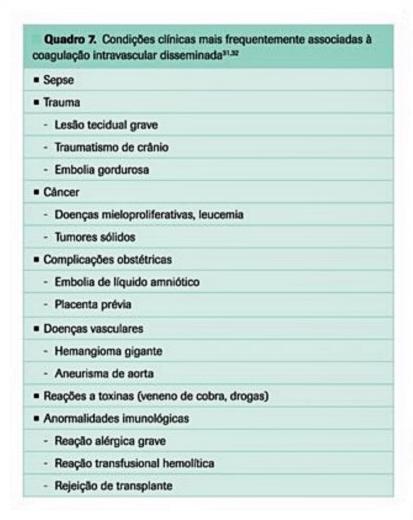
Pelo fato de a presença de inibidor no paciente hemofilico implicar em situação de maior gravidade, o tratamento das manifestações hemorrágicas deve ser conduzido por profissional com experiência nessas situações²⁴⁻²⁷.

Coagulopatias adquiridas

Os distúrbios adquiridos da coagulação são muito mais frequentes na prática médica do que as anormalidades congênitas. Além disso, são muito mais complexos, uma vez que geralmente ocorrem múltiplas anormalidades da coagulação, além de comprometimento do número e da função das plaquetas.

Coagulação intravascular disseminada (CIVD)

A coagulação intravascular disseminada é uma síndrome caracterizada pela ativação sistêmica da coagulação, levando ao depósito intravascular de fibrina na microvasculatura e o consumo simultâneo de fatores da coagulação e plaquetas. A CIVD é sempre secundária a uma doença de base, as mais frequentes estão listadas na Tabela 2²⁸.



Epidemiologia

É uma complicação de alguma doença subjacente, ocorrendo em aproximadamente 1% das admissões em hospitais terciários²⁹.

Etiologia e fisiopatologia

A patogênese central da CIVD é a geração excessiva e descontrolada de trombina, levando ao depósito disseminado e sistêmico de fibrina intravascular, com trombose de vasos de pequeno e médio calibres. Resulta no consumo dos fatores de coagulação, tais como fibrinogênio, fatores V e VIII. A trombina atua também como um potente agonista plaquetário, levando à ativação e à agregação plaquetárias. Além disso, induz à liberação de t-PA pela célula endotelial, com subsequente fibrinólise²⁹⁻³¹ (Figura 11)

Achados clínicos

As anormalidades do sistema hemostático no paciente com CIVD vão depender do resultado da relação entre a hipercoagulação e a hiperfibrinólise³⁰.

CIVD é um processo dinâmico cujas consequências dependem do fator desencadeante e da velocidade com a qual o evento inicial se propaga. Se a ativação ocorre lentamente, é produzido excesso de pró-coagulantes, predispondo à trombose. Ao mesmo tempo, enquanto o figado conseguir compensar o consumo de fatores e a medula óssea mantiver uma contagem plaquetária adequada, não haverá manifestação hemorrágica. O paciente poderá estar assintomático, com aumento dos níveis de produtos de degradação de fibrina, ou poderá apresentar ma-

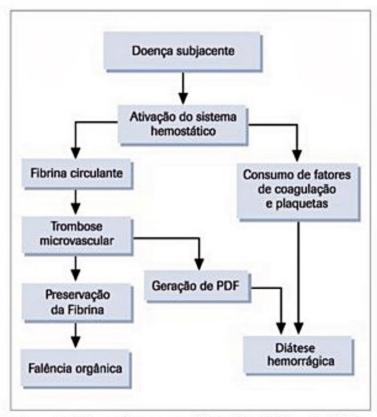


Figura 11. Mecanismos e manifestações clínicas da CIVD.

nifestações de trombose venosa e/ou arterial. Este é o quadro da CIVD crônica²⁹. Neste tipo de CIVD, ocorre um equilíbrio entre a hipercoagulação e a hiperfibrinólise (CIVD tipo assintomática) ou a hipercoagulação é significativa e dominante (CIVD tipo falência de órgãos)³⁰ (Quadro 8).

Na CIVD aguda, ocorre exposição à grande quantidade de fator tecidual em um curto período, com geração maciça de trombina, e os mecanismos de controle e os compensatórios não têm tempo suficiente para se recuperar. Ocorre coagulação intravascular; depleção de plaquetas, fibrinogênio, protrombina, fator V e fator VIII; e produtos de degradação da fibrina, os quais interferem na hemostasia²⁹. A consequência clínica é uma diátese hemorrágica sistêmica e, devido ao depósito disseminado de fibrina intravascular, ocorre lesão isquêmica de tecidos e anemia hemolítica microangiopática. As manifestações hemorrágicas de qualquer tipo podem ser encontradas na CIVD aguda: equimoses generalizadas, petéquias, sangramento em locais de punção ou cateteres. Além do sangramento, os pacientes podem apresentar tromboembolismo e disfunção renal, hepática, pulmonar e do sistema nervoso central29,32. Neste tipo de CIVD, ocorre predomínio da hiperfibrinólise, o sangramento é o sintoma principal (CIVD tipo hemorrágica e CIVD tipo sangramento maciço)30 (Quadro 8).

Diagnóstico/exames complementares

Não existe um teste laboratorial único ou combinação de testes que seja suficientemente específica ou sensível para permitir o diagnóstico definitivo de CIVD. Geralmente, o diagnóstico é feito considerando-se a doença de base e uma combinação de testes laboratoriais. Os testes realizados em série são mais úteis para o diagnóstico de CIVD do que um exame laboratorial realizado isoladamente^{30,32}. O Subcomitê Científico de Coagulação Intravascular Disseminada (DIC-SSC) da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) propôs um sistema de algoritmo para o diagnóstico de CIVD, empregando testes laboratoriais simples e passíveis de serem realizados em quase todas as unidades de emergência³² (Quadro 9).

Tratamento

Na abordagem terapêutica da CIVD, o fundamental é o tratamento da doença de base, porém muitas vezes a CIVD persiste mesmo após o emprego de medidas adequadas. A CIVD é uma desordem na qual o tratamento tem que ser individualizado, com especial atenção a variáveis, tais como a doença desencadeante e a presença de hemorragia ou trombose^{29,32,33}.

Tratar o distúrbio subjacente é necessário sobretudo nos seguintes tipos de CIVD: tipo assintomática, tipo falência de órgãos e tipo hemorrágica³⁰ (Quadro 10).

A transfusão de plasma fresco congelado e concentrado de plaquetas não deve ser prescrita baseada apenas nos resultados de exames laboratoriais³³, contudo esta é uma opção quando o paciente tem sangramento ativo, apresenta risco hemorrágico ou precisa de procedimento invasivo^{28,30,34}.

A heparina provavelmente é útil em pacientes com CIVD, particularmente naqueles com deposição extensa

Quadro 8. Parâmetros da coagulação na CIVD aguda e crônica²⁹

Parâmetro	CIVD aguda	CIVD crônica
Contagem plaquetária	Reduzida	Variável
TP	Prolongado	Normal
TTPa	Prolongado	Normal
π	Prolongado	Normal
Fibrinogênio	Reduzido	Normal ou elevado
Fatores V e VIII	Reduzido	Normal
PDF	Elevado	Elevado
D-dímero	Elevado	Elevado
F1+2, TAT	Muito elevado	Elevado

TP: tempo de protrombina; TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada; TT: tempo de trombina; PDF: produtos de degradação do(a) fibrinogênio(fibrina); F1+2: fragmento 1 + 2; TAT: complexo trombina-antitrombina.

de fibrina ou com evento trombótico. Contudo, trabalhos clínicos não mostram beneficio na evolução de eventos clinicamente importantes³⁴. Em pacientes com CIVD crônica, os resultados com a heparina geralmente são favoráveis³⁰. A administração de heparina não está recomendada nas CIVD tipo hemorrágica ou tipo sangramento maciço; todavia deve ser utilizada na CIVD tipo assintomática, com o intuito de prevenir a trombose³⁰ (Quadro 10).

As drogas antifibrinolíticas somente são indicadas para pacientes com aumento da atividade fibrinolítica, como na leucemia aguda promielocítica (LMA-M3) e em alguns pacientes com CIVD associada à neoplasia (p. ex., carcinoma de próstata) ou quando houver sangramento excessivo sem resposta à terapia de reposição²⁸⁻³⁰.

Inicialmente o concentrado de proteína C ativada recombinante humana (rhAPC) apresentou bons resultados em pacientes com sepse grave, com redução da mortalidade, porém tais resultados não foram confirmados em estudos posteriores, além de terem sido descritas complicações hemorrágicas, não estando mais disponível este produto³³. Um novo agente terapêutico que está sendo avaliado é a trombomodulina humana solúvel, produzi-

Quadro 9. Sistema de pontuação proposto pela ISTH para o

diagnóstico de CIVD32

1.	Avaliação do risco: o paciente tem uma doença de base sabidamente associada com CIVD? Se sim, prosseguir, se n não usar este algoritmo	ão,
2.	Solicitar exames gerais de hemostasia: contagem plaquetán tempo de protrombina (TP), fibrinogênio, monômeros solúve fibrina	0.00
3.	Pontuação dos testes de hemostasia: Contagem plaquetária: > 100.000 = 0; < 100.000 = 1; < 50.000 = 2 Prolongamento do TP: < 3 seg = 0; > 3 e < 6 seg = 1; > 6	()
	seg = 2	()
	Fibrinogênio: > 1 g / L = 0; < 1 g /L = 1 Marcadores de formação de fibrina: sem aumento = 0;	()
		12500

5.	Se ≥ 5, compatível com CIVD; repetir a pontuação diariamente.
	Se < 5, sugestivo, mas não afirmativo de CIVD; repetir a
	pontuação nos próximos 1-2 dias

()

aumento moderado = 2: aumento acentuado = 3

ISTH: Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia.

Cálculo da pontuação total

Tratamento	Tipo não sintomático	Tipo falência de órgãos	Tipo hemorrágico	Tipo sangramento maciço
Doença de base	R	R	R	-
Transfusão de sangue			R	R
Heparina	R	-	NR	NR
Antifibrinolítico	NR	NR	R	R

da por tecnologia recombinante³³. Em estudo clínico controlado com portadores de coagulopatias associada à sepse, a utilização da droga levou à melhora importante das complicações hemorrágicas e dos marcadores laboratoriais, quando comparada com a anticoagulação convencional, com redução da mortalidade^{30,33}.

Doença hepática

O fígado desempenha papel central no processo hemostático como local de síntese e clearance de várias proteínas envolvidas na coagulação, anticoagulação e sistema fibrinolítico, que interagem para estabelecer a hemostasia e prevenir a trombose. As doenças hepáticas podem cursar com comprometimento variável da hemostasia, decorrente de inúmeros fatores: defeitos quantitativos e qualitativos das plaquetas; redução da síntese de fatores e inibidores da coagulação, deficiência de vitamina K; síntese de fatores de coagulação com defeitos funcionais; redução da depuração de fatores da coagulação ativados; hiperfibrinólise e coagulação intravascular disseminada^{35,36} (Quadro 11).

Em pacientes com doença hepática grave, todos os fatores da coagulação, exceto os fatores VIII e FVW, podem estar deficientes como consequência da falência de síntese pelo hepatócito. Uma dieta pobre e a má absorção decorrente da produção inadequada de sais biliares contribuem para a diminuição da carboxilação de precursores dos fatores dependentes de vitamina K³⁷.

A disfibrinogenemia é a anormalidade qualitativa mais comumente encontrada nas doenças hepáticas, agudas e crônicas, e nos hepatomas. A fibrinólise aumentada é um achado comum na fase avançada das hepatopa-

Quadro 11. Anormalidades das diferentes fases da hemostasia em pacientes com doença hepática³⁶

Fase da hemostasia	Anti-hemostáticos	Pró-hemostáticos
Hemostasia primária (interação parede vascular - plaqueta)	Trombocitopenia Função plaquetária anormal Diminuição de trombopoetina Aumento da produção de NO e prostaciclina	Aumento FVW Redução de ADAMTS-13
Coagulação (geração de trombina e inibição)	Diminuição de fatores: fibrinogênio, II, V, VII, IX, X e XI Deficiência de vitamina K Disfibrinogenemia	Aumento fator VIII Redução dos inibidores (PC, PS, AT e cofator II da heparina)
Fibrinólise (dissolução do coágulo)	Diminuição de inibidor de plasmina, fator XIII e TAFI Elevação de t-PA	Redução do plasminogênio Aumento PAI

NO: óxido nítrico; FVW: fator von Willebrand; ADAMTS-13: a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; PC: proteína C; PS: proteína S; AT: antitrombina; TAFI: ativador da fibrinólise ativado por trombina; t-PA: ativador tecidual do plasminogénio; PAI: inibidor do ativador do plasminogénio.

tias e na falência hepática. É encontrada também nas hepatopatias crônicas, principalmente quando da presença de ascite, mostrando correlação com a gravidade da doença³⁵. Com certa frequência, alterações laboratoriais na cirrose descompensada se assemelham à CIVD. Níveis plaquetários relativamente estáveis e caracteristicamente níveis elevados de fator VIII fazem a distinção com a CIVD³⁷.

As manifestações clínicas da coagulopatia na doença hepática variam de simples alterações dos testes laboratoriais a manifestações hemorrágicas, às vezes graves, e, menos frequentemente, manifestações trombóticas. Eventos trombóticos como trombose venosa profunda e embolia pulmonar ocorrem em 0,5 a 1% dos pacientes cirróticos³⁷. O conceito atual de um *status* hemostático reequilibrado vem substituindo a falsa convicção tradicional de que pacientes com cirrose são "autoanticoagulados", sujeitos apenas a complicações hemorrágicas e protegidos dos eventos trombóticos^{36,38}.

Os testes laboratoriais básicos de coagulação (TP e TTPa) foram usados para avaliar o risco de sangramento. Todavia, os resultados não mostram correlação com a ocorrência e a duração de sangramento após biópsia hepática ou outros procedimentos potencialmente hemorrágicos^{38,39}.

Foi demonstrado que a geração de trombina e a adesão plaquetária são normais em pacientes com doença hepática crônica³⁶, o que leva ao questionamento da utilidade de testes convencionais na avaliação do risco hemorrágico, bem como da estratégia terapêutica utilizada para a correção das anormalidades destes testes^{36,39}.

Os profissionais responsáveis pelo tratamento de pacientes com doença hepática avançada sofrem com a falta de métodos acurados para avaliar adequadamente o estado hemostático real, uma vez que alguns pacientes estão predispostos a sangramentos, alguns à hipercoagulação e outros encontram-se em um equilíbrio tênue, porém estável³⁸.

As recomendações para o manejo destes pacientes são extremamente variáveis. Uma recomendação prática é protelar procedimentos eletivos durante eventos agudos que possam interferir no sistema hemostático, tais como: infecção aguda, hepatite alcoólica aguda e uremia^{36,38}. A decisão de realizar um procedimento deve também levar em consideração a gravidade das comorbidades, a urgência do procedimento, a possibilidade de se realizar manobras mecânicas para a hemostasia e a capacidade de se detectar precocemente o início da hemorragia³⁸.

Para a realização de procedimentos cirúrgicos extrahepáticos, há poucos dados na literatura e muito da prática transfusional se baseia em protocolos não validados³⁸.

O tratamento das anormalidades hemostáticas da doença hepática está indicado apenas durante o sangramento de varizes esofágicas, cirurgia ou antes de procedimentos invasivos. Entretanto, algumas recomendações atuais advertem contra o uso indiscriminado de plasma antes de biópsia hepática³⁶. Agentes específicos incluem

Quadro 12. Condições subjacentes associadas a sangramentos em pacientes com doença hepática crônica descompensada³⁰

Alterações hemodinâmicas ocasionadas pela hipertensão portal

Disfunção endotelial

Desenvolvimento de substâncias endógenas tipo heparina em razão da infecção bacteriana

Falência renal

vitamina K, oral ou parenteral, quando houver suspeita de deficiência (colestase, desnutrição, terapia antimicrobiana). São também utilizados: plasma fresco congelado (PFC), transfusão de plaquetas, concentrado de complexo protrombínico, crioprecipitado e agentes antifibrinolíticos, de acordo com a situação clínica e o achado laboratorial 35,37,39. Os agentes hemostáticos devem ser direcionados para a situação clínica e a definição da alteração hemostática específica (p. ex., plaquetopenia, hipofibrinogenemia, hiperfibrinólise) 37. Também pode ser utilizado o DDAVP, apesar dos resultados dos estudos clínicos muitas vezes terem sido desapontadores 37.

Deve-se ressaltar que hipertensão portal, disfunção endotelial, infecção bacteriana e falência renal podem colaborar com a diátese hemorrágica dos pacientes com doença hepática. Portanto, medidas para o controle de tais situações (redução da hipertensão portal, restauração do tônus endotelial, controle da infecção e melhora da função renal) devem ser consideradas pelo menos como adjuvantes no manejo do sangramento ativo ou na avaliação do risco hemorrágico^{37,39} (Quadro 12).

Considerações finais

- As coagulopatias mais frequentes são as decorrentes de condições adquiridas.
- A DVW é a doença hemorrágica congênita mais comum.
- A DVW é classificada em 3 tipos, de acordo com o defeito do FVW: tipo 1 (deficiência parcial quantitativa), tipo 2 (defeitos qualitativos do FVW) e tipo 3 (deficiência virtualmente completa do FVW), o tipo 1 é o mais frequente.
- O diagnóstico da DVW se baseia na história clínica, na quantificação do fator VIII, do antígeno do FVW e da atividade do FVW.
- Todos os pacientes com DVW devem fazer um teste com DDAVP a fim de avaliar a resposta terapêutica, exceto aqueles com DVW tipos 2B e 3.
- O tratamento das manifestações hemorrágicas da DVW vai variar de acordo com o tipo da doença e com a resposta ao DDAVP.
- O diagnóstico da hemofilia se baseia na história clínica, exame físico e exames laboratoriais. O diagnóstico definitivo é feito pela dosagem do fator VIII e do fator IX.
- As hemartroses e os hematomas musculares são as manifestações clínicas mais frequentes.

- O tratamento de escolha para o paciente hemofilico é a profilaxia primária.
- O desenvolvimento de inibidor é uma complicação grave relacionada ao tratamento da hemofilia.
- O tratamento das manifestações hemorrágicas dos hemofilicos é feito com reposição do fator deficiente, o nível plasmático a ser alcançado varia de acordo com o tipo e o local do sangramento ou com o procedimento a ser realizado.
- A CIVD é sempre secundária à uma doença de base, cujo tratamento é fundamental na abordagem terapêutica da CIVD.
- Na CIVD, ocorre ativação generalizada da coagulação, que leva à formação de (micro)trombos intravasculares e hemorragias decorrentes do consumo dos fatores de coagulação e das plaquetas, levando a amplo espectro de manifestações clínicas.
- Não existe um teste laboratorial ou uma combinação de testes que seja específica para o diagnóstico definitivo da CIVD.
- Não há consenso quanto ao tratamento ótimo da CIVD.
- No paciente com doença hepática, a transfusão sanguínea é potencialmente prejudicial e pode não prevenir sangramentos.
- Foi demonstrada geração de trombina normal em pacientes com doença hepática crônica, o que leva ao questionamento da utilidade de testes convencionais na avaliação do risco hemorrágico.
- Medidas para o controle de situações associadas à hepatopatia (tais como hipertensão portal, infecção, alteração renal) devem ser consideradas pelo menos como adjuvantes no manejo do sangramento ativo ou na avaliação do risco hemorrágico.

Referências bibliográficas

- Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare Bleeding disorders: diagnosis and treatment. Blood. 2015;125(13):2052-61.
- Acharya SS, Coughlin A, Dimichele DM. Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. J Thromb Haemost. 2004;2(2):248-56.
- Brasil. Ministério da Saúde. Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil: 2011-2012. Brasilia. 2014.
- Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. Blood. 1987;69(2):454-9.
- Ng C, Motto DG, Di Paola J. Diagnostic approach to Von Willebrand disease. Blood. 2015;125(13):2029-37.
- Sadler JE, Blinder M. Von Willebrand Disease: Diagnosis, Classification and Treatment. In: Colman RW, Clowes AW, Goldhaber SZ, Marder VJ, George JN, editors. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 5.ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp.905-21.
- Rick ME. Biology and normal function of von Willebrand factor. Up To Date. Disponível em: www.uptodate.com [Acessado em ago 2015].
- Federici AB. Diagnosis of inherited von Willebrand disease: a clinical perspective. Semin Thromb Hemost. 2006;32(6):555-65.
- Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A, Batlle J, Baudo F, Cappelletti A, et al. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study. J Thromb Haemost. 2005;3(12):2619-26.
- Rodgers GM, Greenberg CS. Inherited Coagulation Disorders. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. Wintrobe's Clinical Hematology. 10.ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. pp.1682-732.
- D'Amico EA, Villaça PR, Rezende SM. Manual de diagnóstico e tratamento da doença de von Willebrand. Brasil: Ministério da Saúde; 2006.
- Federici AB, Berntorp E, Lee CA. The 80th anniversary of von Willebrand's disease: history, management and research. Haemophilia. 2006;12(6):563-72.

- Mannucci PM, Franchini M, Castaman G, Federici AB; Italian Association of Hemophilia Centers. Evidence-based recommendations on the treatment of Von Willebrand disease in Italy. Blood Transfus. 2009;7(2):117-26.
- Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, Will A, Tait RC, Goodeve A, et al. The diagnosis and management of Von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2014;167(4):453-65.
- Mannucci PM. How I treat patients with von Willebrand disease. Blood. 2001;97(7):1915-9.
- Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013;19(1):e1-47.
- Hoots WK, Shapiro AD. Genetics of the hemophilias. Up To Date. Disponível em: www.uptodate.com [Acessado em ago 2015].
- Kessler CM, Mariani G. Clinical manifestations and therapy of the hemophilias.
 In: Colman RW, Clowes AW, Goldhaber SZ, Marder VJ, George JN, editors. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 5.ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp.887-904.
- Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A; Subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2014;12(11):1935-9.
- Hoots WK, Shapiro AD. Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia. Up To Date. Disponível em: www.uptodate.com [Acessado em ago 2015].
- Villaça PR, Carneiro JDAC, D'Amico EA. Hemofilias. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R, editors. Hematologia Fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu; 2004. pp.803-18.
- Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. Haemophilia. 2006;12(Suppl 3):117-21.
- Pracchia LF, Villaça PR, Bassitt RP, Carneiro JDAC, Rocha TRF, D'Amico EA, et al. Abdome agudo obstrutivo em hemofilico A secundário a sangramento intramural de intestino delgado. Série de Monografias da Escola Brasileira de Hematologia. 1999;6(Supl I):35.
- Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. Lancet. 2012;379(9824):1447-
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Hemofilia. Disponível em: www.hemofiliabrasil.org.br/wp-content/uploads/2014/07/Minuta-Portaria-Consulta-Pública-n0-11-de-2-07-2014-Manual-de-hemofilia.pdf [Acessado em ago 2015].

- Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, et al.; UK Haemophilia Centre Doctors. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia (4th edition). Br J Haematol. 2013;160(2):153-20.
- Brasil. Ministério da Saúde. Hemofilia congênita e inibidor: manual de diagnóstico e tratamento de eventos hemorrágicos. Brasília, 2008.
- Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med. 1999;341(8):586-92.
- Leung LLK. Clinical features, diagnosis, and treatment of disseminated intravascular coagulation in adults. Up To Date [cited 2015 Aug]. Disponível em: http:// www.uptodate.com.
- Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. J Intensive Care. 2014;2(1):15.
- Levi M, van der Poll T. A short contemporary history of disseminated intravascular coagulation. Semin Thromb Hemost. 2014;40(8):874-80.
- Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2009;145(1):24-33.
- Levi M. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. Int J Lab Hematol. 2014;36(3):228-36.
- Toh CH, Dennis M. Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope. BMJ. 2003;327(7421):974-7.
- Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Balzano A. Coagulation disorders in liver disease. Semin Liver Dis. 2002;22(1):83-96.
- Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. N Engl J Med. 2011;365(2):147-56.
- Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease:pathophysiology and critical assessment of current management. Hepatology. 2006;44(4):1039-46.
- Northup PG, Caldwell SH. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(9):1064-74.
- Tripodi A. Liver Disease and Hemostatic (Dys)function. Semin Thromb Hemost. 2015;41(5):462-7.
- D'Amico EA, Villaça PR. Distúrbios da coagulação no Departamento de Emergência. In: Martins HS, Scalabrini-Neto A, Velasco IT, editors. Emergências clínicas baseadas em evidências. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 431-44.

17

Leucemia Mieloide Aguda

Patricia Eiko Yamakawa Elvira Deolinda Rodrigues Pereira Velloso Pedro Enrique Dorlhiac Llacer

SUMÁRIO

Histórico, 174

Definição, 174

Epidemiologia, 175

Fisiopatologia, 175

Quadro clínico, 175

Diagnóstico laboratorial, 177

Outros exames necessários, 178

Classificação, 179

Fatores prognósticos, 180

Tratamento e sobrevida, 182

Tratamento de suporte, 182

Terapia de indução da remissão, 182

Terapia pós-remissão, 182

Transplante de células-tronco hematopoéticas, 183

Sobrevida, 183

Manejo de pacientes idosos, 183

Recidiva de doença, 184

Entidade especial: leucemia promielocítica aguda, 184

Considerações finais, 185

Referências bibliográficas, 185

Histórico

O capítulo da leucemia na história da medicina é relativamente recente, iniciado há cerca de 200 anos. Em 1811, Peter Cullen relatou um caso de esplenite com um achado de sangue viscoso, semelhante ao leite em cor e consistência¹. Em 1827, o médico francês Alfred Velpeau descreveu o caso de um paciente de 63 anos com uma doença caracterizada por febre, fraqueza, hepatoesplenomegalia e nefrolitíase. Velpeau notou também que o sangue do paciente tinha uma consistência diferente, "semelhante a mingau"¹.

Alfred Donné, um dos fundadores da microscopia clínica francesa, foi o primeiro médico a documentar, em 1839, uma avaliação e descrição microscópica acurada e a ilustrar a composição sanguínea alterada em pacientes leucêmicos¹. Em 1845, uma série de pacientes que mor-

reram com aumento no tamanho do baço e mudanças na "cor e consistência do sangue" foi relatada pelo patologista John Bennett, que chamou a doença de leucocitemia¹.

O reconhecimento da leucemia como uma entidade clínica foi realizado pelo patologista alemão Rudolf Virchow. Ele foi o primeiro a descrever o excesso de glóbulos brancos em relação aos vermelhos nos doentes com a síndrome clínica descrita por Velpeau e Bennett, usando e termo leucemia pela primeira vez em 1847¹. Em 1877, Paul Ehrlich desenvolveu uma técnica de coloração que lhe permitiu descrever em detalhes leucócitos normais e anormais¹. O termo mieloide foi criado por Neumann em 1869, o primeiro a reconhecer que os glóbulos brancos eram produzidos na medula óssea¹.

As opções terapêuticas não eram disponíveis na época em que a leucemia foi descrita pela primeira vez, e os pacientes evoluíam a óbito. Até 1930, a leucemia era tratada com suplementação de ferro. O tratamento não teve avanços até 1960¹. Nas últimas décadas, avanços significativos no campo da imunologia, citogenética e biologia molecular permitiram que o diagnóstico, o entendimento da fisiopatologia da doença e implicações prognósticas fossem cada vez mais precisos, levando à classificação atual das leucemias mieloides agudas pela organização mundial de saúde e ao desenvolvimento de novas terapias com alvo molecular, além de aprimoramento no campo do transplante de células-tronco hematopoéticas.

Definição

A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma doença heterogênea caracterizada por proliferação clonal de precursores mieloides incapazes de se diferenciar em elementos celulares maduros. Consequentemente há um acúmulo de formas imaturas – blastos mieloides – na medula óssea, sangue periférico ou em outros tecidos (infiltração em linfonodos, baço, fígado, pele)². Essa infiltração na medula óssea leva à redução na produção de elementos sanguíneos (hemácias, plaquetas e granulócitos), causando anemia, sangramento e aumento no risco de infecções.

Epidemiologia

A LMA é o tipo de leucemia aguda mais comum em adultos, sendo responsável por aproximadamente 80% dos casos nesse grupo, ao contrário das crianças, em que a LMA é responsável por menos que 10% dos casos de leucemia aguda em menores de 10 anos de idade³. Nos Estados Unidos e na Europa, a LMA tem incidência de cerca de 3,5 por 100.000 pessoas por ano, sendo a incidência ajustada para a idade mais alta nos homens do que nas mulheres (4,3 vs. 2,9). A incidência da LMA aumenta com a idade, sendo de 1,7 e de 15,9 casos por 100.000 pessoas por ano naqueles com idade abaixo ou acima de 65 anos, respectivamente. A idade média ao diagnóstico é de 65 anos⁴.

Um trabalho retrospectivo que analisou 499 pacientes com diagnóstico de LMA tratados no serviço de hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) no período de 1978 a 2007 mostrou uma idade média de 45,8 anos, com predomínio na população masculina (53%), sendo a maioria casos de LMA primária (83%)⁵.

Fisiopatologia

Na maioria dos casos não é possível identificar a causa da LMA, sendo esta classificada como de novo ou primária. Fatores ambientais, como exposição a agentes químicos, radiação, tabaco, drogas quimioterápicas (especialmente alquilantes e inibidores de topoisomerase II), são fatores de risco conhecido para que a doença se desenvolva. Anormalidades genéticas como trissomia do 21, anemia de Fanconi, mutações familiares do gene RUNX1 também foram associadas ao surgimento da doença6.7. Algumas doenças hematológicas benignas, como hemoglobinúria paroxística noturna e anemia aplástica, também podem evoluir para LMA, bem como doenças hematológicas malignas, como síndromes mielodisplásicas e doenças mieloproliferativas crônicas2. Nesses casos, nas denominadas LMA secundárias, a evolução e o prognóstico costumam ser mais reservados, possivelmente por conta da maior incidência de anormalidades citogenéticas de pior prognóstico.

Em geral, as leucemias agudas caracterizam-se pela proliferação rápida de um clone que também perde sua capacidade de diferenciação, com consequente acúmulo de células de aspecto citológico imaturo – blastos – no sangue periférico e medula óssea, levando a uma inibição da hematopoiese normal e resultando em anemia, plaquetopenia e neutropenia.

A biologia da doença depende da idade. Nos idosos, a doença é mais frequentemente associada a síndromes mielodisplásicas, mieloproliferativas crônicas, cariótipos de mau prognóstico e à expressão de fenótipos de resistência a múltiplas drogas⁶.

A fisiopatologia da LMA envolve grande quantidade de alterações moleculares, que alteram os processos de regulação de proliferação, diferenciação, apoptose e reparo do DNA, processos de autofagia, entre outros. É possível encontrar mutações dos genes FTL3, RAS, C-KIT, p53, fusão dos genes PML-RAR alpha, CBFbeta-MYH11 e expressão exagerada de BCL2, entre muitos outros⁷⁻¹¹. Essas alterações se traduzem na proliferação descontrolada de um clone de células de linhagem mieloide, com consequente infiltração da medula óssea e de outros órgãos.

Quadro clínico

Os principais sintomas e sinais são decorrentes da pancitopenia. Assim, pacientes com anemia podem apresentar dispneia, fraqueza, palidez cutânea e de mucosas. Podem estar presentes petéquias, equimoses, sangramento gengival, epistaxe e menorragia decorrente da plaquetopenia e, por fim, aumento de suscetibilidade a infecções, principalmente vias aéreas superiores, pulmonares, gastrintestinais e cutâneas por conta da neutropenia¹². A febre, quando presente, geralmente é um indicador de infecção e deve ser investigada com pesquisa de focos infecciosos e início imediato de antibioticoterapia de largo espectro, sobretudo em neutropênicos (< 1.000 neutrófilos/mm³). Pacientes neutropênicos de longa data têm aumento de suscetibilidade a infecções fúngicas, especialmente por Aspergillus sp. (Figuras 1 e 2)¹³.

Ao contrário da leucemia linfoide aguda, a linfadenopatia palpável é incomum na LMA. Hepatomegalia e esplenomegalia estão presentes em cerca de 10% dos casos e quando muito proeminentes pode indicar evolução para LMA a partir de uma doença mieloproliferativa crônica prévia. Pode haver presença de lesões infiltrativas na pele, secundárias ao envolvimento leucêmico por leucemia *cutis* ou sarcoma granulocítico cutâneo (Figura 3). A leucemia cutis ocorre em cerca de 3% dos pacientes e é mais encontrada nas LMA com componente monocítico ou mielo-

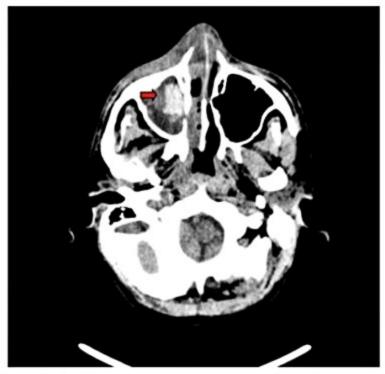


Figura 1. Sinusite fúngica em paciente neutropênico grave.

monocítico. A presença de placas ou nódulos eritematosos ou violáceos sugere a presença de síndrome de Sweet¹⁴.

No exame físico, também é importante a avaliação da cavidade oral e orofaringe. Pode haver hipertrofia gengival indicando infiltração leucêmica, especialmente no subtipo monocítico. Outros achados são candidíase orofaríngea e amigdalite. O exame dentário deve ser incluído na avaliação pré-tratamento, pois pode ser um foco de infecção, e a profilaxia efetiva (extração dentária) pode ser realizada antes do início da quimioterapia.

Os pacientes podem apresentar queixa de cefaleia, alterações visuais ou de alteração de nervos cranianos. Na presença desses sintomas é indicada realização de exame de imagem como tomografia de crânio ou ressonância magnética, para descartar hemorragia intracraniana (principalmente em plaquetopenia grave ou coagulopatias),

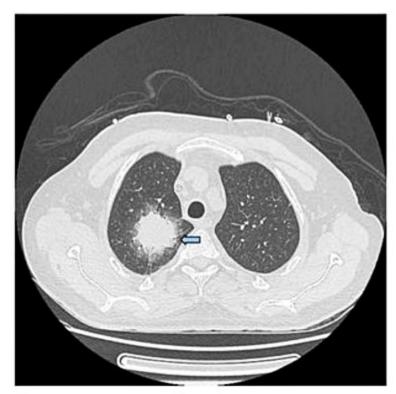


Figura 2. Aspergilose pulmonar angioinvasiva.



Figura 3. Leucemia cutis.

lesões leptomeníngeas ou lesões no parênquima cerebral com efeito de massa. A infiltração do SNC ao primeiro diagnóstico ou em recaídas de LMA é rara, ocorrendo em 3 a 7% dos pacientes. É mais comum em pacientes com LMA com componente monocítico, hiperleucocitose, desidrogenase lática aumentada e menores de 2 anos de idade. Também foi relatada relação com alterações cromossômicas como inv(16)(p13q22), anormalidade do cromossomo 11 e trissomia do 815.

Doença extramedular (sarcoma mieloide, também conhecido como sarcoma granulocítico, mieloblastoma ou cloroma) pode ser encontrada em 2,5 a 9,1% dos pacientes (Figura 4). O sarcoma mieloide pode estar presente com ou sem doença em medula óssea e pode ser visto em recaídas. Recaída como sarcoma granulocítico pode ocorrer em até 1,3% dos pacientes após transplante de medula óssea alogênico e tem péssimo prognóstico. Quando encontrada em conjunto com envolvimento de medula óssea, a forma mais comum é como infiltração cutânea ou gengival. É mais comum em LMA com componente monocítico (leucemia monocítica ou mielomonocítica), hiperleucocitose, t (8;21) e CD56 positivo. Sítios de sarcoma mieloide isolado incluem osso, periósteo, tecidos moles, testículo e linfonodos, sendo relatados casos de acometimento em órbita, intestino, mediastino, região epidural e ovário16.

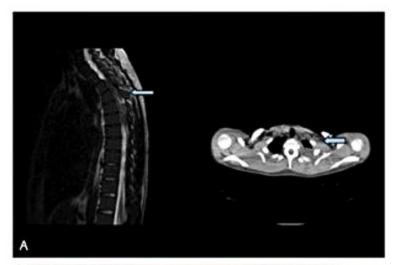




Figura 4. (A) Sarcoma mieloide com compressão medular. (B) Sarcoma mieloide em face.

A colite neutropênica, também conhecida como colite necrotizante ou tiflite, ocorre em cerca de 6,5% dos adultos com LMA e é caracterizada por febre e dor abdominal em pacientes neutropênicos. Outras manifestações incluem náuseas, vômitos, distensão abdominal e diarreia aquosa ou sanguinolenta. Bacteremia é comum, e os agentes isolados mais comuns são Pseudomonas spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., Staphylococcus aureus e estreptococos, sendo relatado também isolamento de Candida spp. em hemoculturas^{13,16}.

Um nível arbitrário de leucócitos acima de 100.000/ mm³ caracteriza hiperleucocitose em LMA, sendo relacionado a eventos hemorrágicos, síndrome de lise tumoral e infecções. A leucostase é uma síndrome caracterizada por hiperleucocitose, levando a acúmulo intravascular de blastos, principalmente no sistema nervoso central (SNC), olhos e pulmões, causando alterações do nível de consciência por sangramentos de SNC, dispneia e hipoxemia por infiltração pulmonar, e alterações visuais. O exame de fundoscopia é útil nesses casos, mostrando achados como papiledema, borramento de margens discais, vasos dilatados e hemorragia retiniana¹6.

A síndrome de lise tumoral é uma emergência oncológica que pode ocorrer antes do início do tratamento pela autorrenovação de células malignas ou mais comumente após o início da quimioterapia sistêmica. Deve ser suspeitada em pacientes com dois ou mais desses achados: hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperuricemia e hipercalemia; ou aumento em 25% dos níveis basais desses eletrólitos. Clinicamente, pode levar a insuficiência renal, arritmias, convulsões e até mesmo a morte súbita, devendo ser monitorada e tratada prontamente, além do uso de medidas profiláticas¹⁶.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico de LMA requer a documentação de infiltração de medula óssea por pelo menos 20% de blastos do total de células no aspirado de medula óssea pela classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS). Exceções incluem leucemia com anormalidades genéticas: t(8;21), inv(16) ou t(15;17), e sarcoma mieloide, que são consideradas formas diagnósticas de LMA independentes da contagem de blastos na medula óssea².

O mielograma costuma ser hipercelular por conta da substituição parcial ou total dos elementos normais por células leucêmicas (Figura 5). Eventualmente, pode apresentar-se como LMA hipocelular. Na LMA os blastos têm uma relação núcleo citoplasma mais baixa que na leucemia linfoide aguda (LLA), cromatina frouxa, presença de vários nucléolos e citoplasma granular. Os bastonetes de Auer (grânulos anormais em forma de bastão (Figura 6), patognomônicos de mieloblastos, variam em frequência, dependendo do subtipo de LMA, sendo classicamente encontrados em grande número na leucemia promielocítica aguda (Figura 7)². A biópsia de medula óssea com imuno-histoquímica é recomendada quando não é possível a aspiração e mielograma (aspirado seco) por extensa infiltração da medula óssea ou fibrose importante.

As células leucêmicas devem ter origem mieloide demonstradas pela morfologia: presença de bastonetes de Auer, citoquímica positiva para mieloperoxidase (Figura 8) ou Sudan-Black B, que sugerem componente granulocítico, ou reação de alfa-naftil acetato esterase (ANAE) (Figura 8), sugestiva de componente monocítico; além da imunofenotipagem, citogenética e biologia molecular.

A imunofenotipagem pode ser realizada pela análise de aspirado medular (preferencial), do sangue periférico, de linfonodos ou de outros tecidos. A citometria de fluxo aplica uma combinação de anticorpos monoclonais dirigidos a antígenos conhecidos como CD (clusters of differentiation). A imunofenotipagem dos blastos por meio da citometria de fluxo é um exame essencial na avaliação de leucemias agudas, com a presença de certos marcadores ou antígenos de membrana e intracitoplasmáticos, permitindo diferenciar a linhagem celular, caracterizar o estado maturativo da célula e também detectar expressões imunofenotípicas anômalas que podem ser úteis poste-

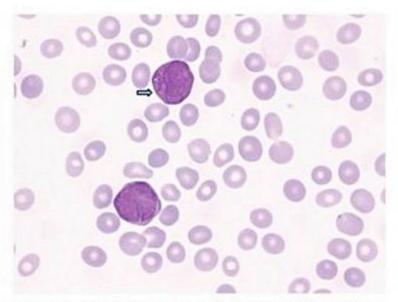


Figura 5. Mieloblastos com bastonetes de Auer (sangue periférico, Leishman vs. 1.000).

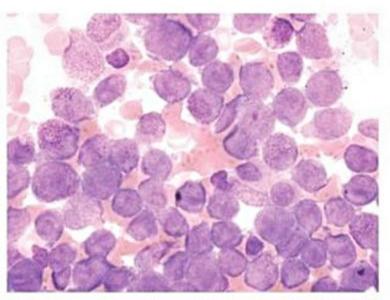


Figura 6. Blastos hipergranulares e com bastonetes de Auer na leucemia promielocítica aguda (medula óssea, Leishman vs. 1.000).

riormente na monitoração de doença residual mínima. O imunofenótipo mieloide típico é CD13+, CD33+, CD117+ e TdT-. Anticorpos especiais são úteis nos subtipos eritroide e megacarioblástico (Quadro 1 e Figura 10)¹⁷.

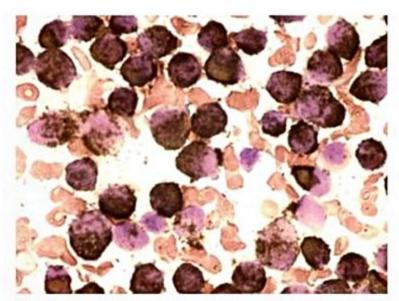


Figura 7. Blastos da leucemia promielocítica aguda (medula óssea, peroxidade vs. 1.000).

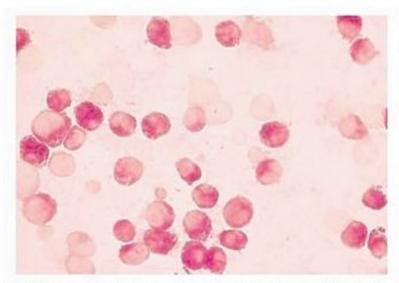


Figura 8. Citoquímica por alfa-naftil acetato esterase, evidenciando componente monocítico na LMA (medula óssea, ANAE vs. 1.000).

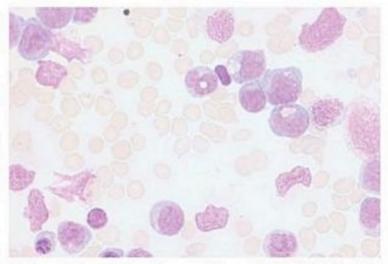


Figura 9. Leucemia mielomonocítica aguda - FAB M5b (medula óssea, Leishman vs. 1.000).

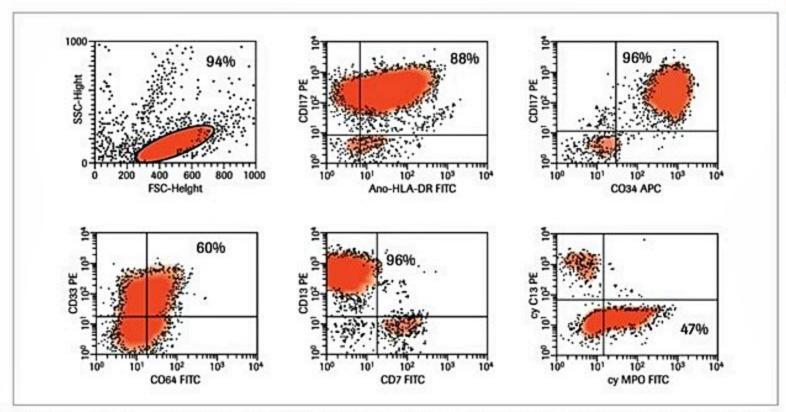
Precursores	CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR
Marcadores granulocíticos	CD13, CD15, CD33, CD65, mieloperoxidase
Marcadores de maturação	CD15, CD11b
Marcadores monocíticos	CD14, CD 64, CD11b
Marcadores eritroides	CD235a (glicoforina A)
Marcadores megacariocíticos	CD41, CD61+, CD42

Aproximadamente 60% dos pacientes apresentam anormalidades cariotípicas na análise citogenética e muitos casos com cariótipo normal apresentam mutações em genes detectados somente por métodos moleculares. Assim, é importante a avaliação citogenética tanto para o diagnóstico como para a classificação em grupos prognósticos e planejamento terapêutico, conforme a alteração cromossômica encontrada, podendo ser realizada por análise de cariótipo convencional (Figuras 11, 12 e 13) ou FISH (fluorescent in situ hybridization) para anormalidades específicas, através de sondas próprias, estejam as células em metáfase ou não (Figura 14). Além de classificação em grupos prognósticos, que irão guiar a terapêutica, esses exames são importantes para a monitoração pós-tratamento 12,18.

A biologia molecular verifica anormalidades em certos genes. Por exemplo, a translocação t(15;17) resulta no gene de fusão PML-RARA, que codifica o receptor de ácido retinoico (RAR), formado pela fusão do gene do receptor do ácido retinoico (RARA) do cromossomo 17 com o gene da leucemia promielocítica (PML) do cromossomo 15. Outros exemplos são AML-ETO (RUNX1-RUNX1T1) e CBFB-MYH11 e mutações no FLT3-ITD, NPM1, c-KIT e CEBPA. Pacientes com diagnóstico de LMA devem ter essas alterações pesquisadas pela sua importância prognóstica, com implicações terapêuticas na escolha de terapia pós-remissão (transplante vs. quimioterapia), além de serem possíveis alvos de agentes terapêuticos em estudo. Também é importante a pesquisa do gene BCR-ABL por PCR para adequado planejamento terapêutico 12,18.

Outros exames necessários

- Hemograma: pode haver leucocitose com número variável de blastos ou mesmo leucopenia. A anemia é normocítica normocrômica ou macrocítica com reticulocitopenia e ocorre plaquetopenia em níveis variados.
- Bioquímica completa, com avaliação de função hepática, transaminases e enzimas canaliculares, avaliação de função renal e eletrólitos, desidrogenase lática e ácido úrico.
- Coagulograma incluindo o TP, TTPA, TT, fibrinogênio, D-dímero, principalmente na leucemia promielocítica aguda.
 - Beta HCG (mulheres em idade fértil).



■ Figura 10. Imunofenotipagem por citometria de fluxo de leucemia mieloide aguda demonstrando positividade para os antígenos de células precursoras CD34, CD117, HLA-DR e para os antígenos de linhagem mielomonocítica CD13, CD33, CD64 e mieloperoxidase. Cortesia da Dra. Gracia A. Martinez.

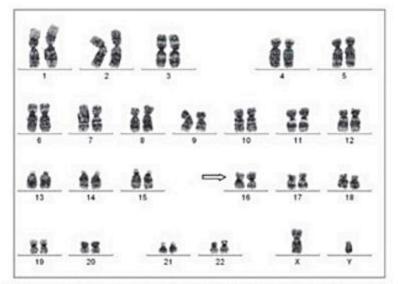


Figura 11. Cariótipo mostrando inv(16), anormalidade de bom prognóstico (bandamento G).

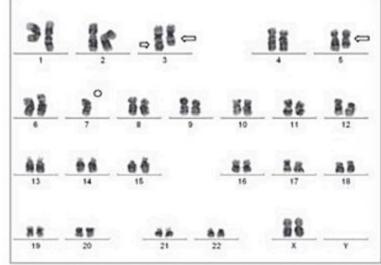


Figura 12. Cariótipo complexo e de mau prognóstico mostrando t(3;3), deleção de parte do braço (del5q) e monossomia do cromossomo 7 (bandamento G).

- Sorologia completa: hepatites B e C, HIV, HTLV, Chagas, varicela, CMV, toxoplasmose.
- PPF, Urina 1 e culturas de sangue e urina se sinais de infecção.
- Função cardíaca: eletrocardiograma e ecocardiograma, principalmente em idosos e naqueles com história prévia de cardiopatia, exposição a agentes cardiotóxicos e radiação.
 - Radiografia de tórax.
- Exames de imagem (ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética) conforme sinais e sintomas.

- Punção lombar para aqueles com sintomas de comprometimento do SNC.
- HLA dos pacientes menores de 70 anos e seus irmãos.

Classificação

Nas últimas quatro décadas, a principal classificação para as LMA era a franco-americana-britânica (FAB)¹⁹, que utiliza características morfológicas e citoquímicas para diferenciação dos subtipos de LMA. A partir de 1999, a OMS organizou um novo tipo de classificação mais

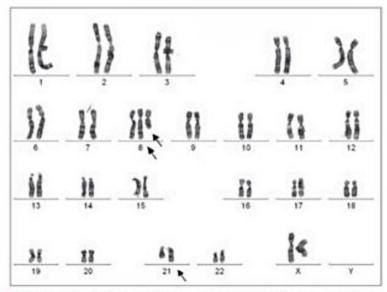


Figura 13. Cariótipo mostrando t(8;21) e trissomia do cromossomo 8 (bandamento G).

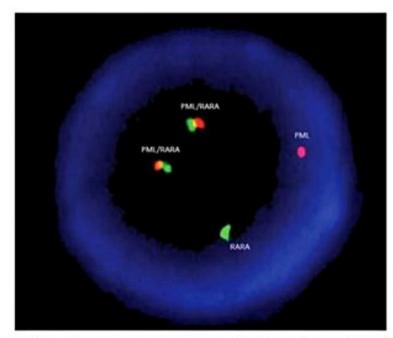


Figura 14. Técnica de FISH mostrando núcleo interfásico com fusão gênica PML-RARA (sonda PML-RARA dual color, dual fusion).

abrangente, que inclui diversos grupos, considerando características morfológicas, citogenéticas, moleculares e clínicas dos pacientes. Uma importante diferença entre ambas é o ponto de corte dos blastos para o diagnóstico diferencial de LMA e síndrome mielodisplásica: 20% na classificação OMS e 30% na FAB^{2,19}.

Fatores prognósticos

A resposta ao tratamento e sobrevida global dos pacientes com LMA é heterogênea, e muitos fatores prognósticos adversos relacionados ao paciente têm sido descritos.

Diversos estudos têm mostrado que pacientes com idade superior a 55 anos têm menores taxas de remissão completa e menor tempo de sobrevida livre de doença quando comparados a indivíduos jovens^{12,18}. Baixa per-

Tabela 1. Classificação da leucemia mieloide aguda de acordo com a classificação morfológica FAB e sua correlação com o cariótipo

FAB	Frequência (casos HCFMUSP)	Carlótipo frequente
M0 com diferenciação mínima Blastos grandes, agranulares, indiferenciados, < 3% com positividade para sudan black ou peroxidase	< 3%	
M1 sem maturação Blastos granulares e agranulares representam > 90% de células não eritroides, > 3% de blastos com positividade para sudan black ou peroxidase	10%	
M2 com maturação Blastos representam de 30 a 89% de células não eritroides, com células monocíticas < 20%	19%	t(8;21)-40%
M3 promielocítica Mais de 20% de promielócitos hipergranulares entre as células não eritroides, bastonetes de Auer em paliçada. Sudan black e peroxidase fortemente positivos	18%	t(15;17)-98%
M4 mielomonocítica aguda > 30% blastos. Componente granulocítico (inclusive mieloblastos e promielócitos) > 20%. Componente monocítico > 20% e menor que 80%	22%	11q23-20%
M4eo variante eosinofílica Presença de critérios de LMA-M4 e aumento de eosina alos na medula óssea	196	inv(16)/ t(16;16)-80%
M5 monocítica aguda Componente monocítico > 80% M5a: monoblastos > 80% M5b: monoblastos <80%	9%	11q23-20%
M6 eritroleucemia Componente eritroblástico >50% Componente granulocítico > 30% entre os elementos não eritroides Forma pura: > 80% eritroblastos	496	
M7 megacariocítica Pelo menos 30% são blastos megacariocíticos	< 3%	t(1;22)-5%
FAB: franco-americana-britânica.		

formance status e comorbidades clínicas, como insuficiência cardíaca, renal, hepática ou infecções concomitantes, também levam a um aumento na morbimortalidade, em decorrência do aumento da suscetibilidade aos efeitos adversos da quimioterapia e do desenvolvimento de infecções mais graves, por demora na recuperação medular, além de impossibilitar terapias mais intensivas, como quimioterapia em altas doses e o transplante de células tronco hemopoiéticas. A sensibilidade da doença à quimioterapia, notada pela resposta ao primeiro curso de

Quadro 2. Classificação de leucemia mieloide aguda, neoplasias de células precursoras relacionadas e leucemias de linhagem, ambígua de acordo com a classificação OMS 2008

Leucemia mieloide aguda com anormalidades genéticas recorrentes

LMA com t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1

LMA com inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 Leucemia promielocítica aguda com t(15;17)(q22;q12); PML-RARA*

LMA com t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL

LMA com t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214

LMA com inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1

LMA megacarioblástica com t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1

Entidade provisória: LMA com NPM1 mutado Entidade provisória: LMA com CEBPA mutado

LMA relacionada com alterações mielodisplásicas

Neoplasia mieloide associada com terapêutica

Leucemia mieloide aguda sem outra especificação (NOS)

LMA com diferenciação mínima

LMA sem maturação

LMA com maturação

Leucemia mielomonocítica aguda

Leucemia monoblástica aguda

Eritroleucemia

Leucemia eritroide pura

Leucemia megacarioblástica aguda

Leucemia basofilica aguda

Pan-mielose aguda com mielofibrose (sinônimo: mielofibrose aguda)

Sarcoma mieloide (sinônimos: tumor mieloide extramedular, sarcoma granulocítico, cloroma)

Proliferações mieloides relacionadas com síndrome de Down

Mielopoiese anormal transitória

Leucemia mieloide associada com síndrome de Down

Neoplasia de células dendríticas blásticas plasmocitoides

Leucemia Aguda de linhagem ambígua

Leucemia aguda indiferenciada

Leucemia aguda de fenótipo misto com t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1 Leucemia aguda de fenótipo misto com t(v;11q23); rearranjo MLL

Leucemia aguda de fenótipo misto, B/mieloide, NOS

Leucemia aguda de fenótipo misto T/mieloide, NOS

Entidade provisória: leucemia-linfoma linfoblástico de células natural-killer (NK)

tratamento, e citorredução na medula óssea também são importantes, e pacientes refratários a quimioterapia de indução têm pior prognóstico^{20,21}.

A história de exposição a agentes citotóxicos (tratamento quimioterápico anterior, especialmente com drogas alquilantes e inibidores de topoisomerase II, em geral com presença de rearranjo MLL) ou radiação, e história prévia de mielodisplasia ou outras doenças hematológicas, comum em pacientes mais idosos, é relacionada a alterações citogenéticas complexas e confere mau prognóstico e aumento da chance de recidiva²¹.

A citogenética, bem como dados moleculares, é fundamental na classificação prognóstica do paciente^{12,18}. Alterações como a translocação t(15;17) PML/RARA, t(8;21) RUNX1-RUNX1T1 e inversão (16) CBFB-MYH11 são associadas a bom prognóstico, ao contrário de alterações como o cariótipo complexo (3 ou mais alterações clonais), monossomia do 7 (-7), deleção (5q), t(v;11)(v;q23) rearranjo MLL, que conferem mau prognóstico à doença^{20,22}. Foi constatado que pacientes com mutação NPM1 sem a presença concomitante de mutação interna em tandem FLT3 (FLT3-ITD) e mutações bialélicas do CEBPA têm prognóstico favorável, ao contrário de pacientes com mutação FTL3-ITD, que indica um prognóstico reservado²³⁻²⁵. A presença de mutação do c-kit em pacientes com t(8;21), inv(16) e t(16;16) muda o prognóstico de favorável para intermediário (Quadro 3)^{12,18,26}.

Estudos recentes têm identificado novas mutações somáticas recorrentes em pacientes com LMA. Elas incluem mutações nos genes TET2, ASXL1, IDH1 ou IDH2, DNMT3A, e PHF6. Patel et al. demonstraram a importância da análise de perfil mutacional integrado em um trabalho que identificou pelo menos uma alteração somática em 97,3% dos pacientes analisados, e pacientes que apresentavam duplicação interna em tandem FLT3 (FLT3-ITD), duplicação parcial em tandem em MLL (MLL-PTD) e mutações em ASXL1 e PHF6 apresentavam menor sobrevida. Mutações no CEBPA e IDH2 se associaram a melhor sobrevida global, ao passo que o efeito favorável do NPM1 se restringiu aos pacientes que também apresentam mutações IDH1 ou IDH2²⁸.

A importância desses preditores genéticos consiste na possibilidade de aprimorar a estratificação de risco entre os pacientes com LMA e direcionar sua terapia, sendo seus resultados independentes de outros fatores, como idade, contagem leucocitária e terapia pós-remissão. Por exemplo, nesse mesmo estudo foi demonstrado que quimioterapia mais intensiva, com altas doses de daunorru-

Quadro 3. Classificação prognóstica da leucemia mieloide aguda (excluindo a leucemia promielocítica) de acordo com European LeukemiaNet¹²

Grupo prognóstico	
Favorável	t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16) (p13.1;q22); CBFB-MYH11 NPM1 mutado e ausência de mutação FLT3-ITD (cariótipo normal) CEBPA bialélico mutado (cariótipo normal)
Intermediário I	NPM1 mutado e mutação FLT3-ITD (cariótipo normal) NPM1 selvagem e mutação FLT3-ITD (cariótipo normal) NPM1 selvagem e ausência de mutação FLT3-ITD (cariótipo normal)
Intermediário II	t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL Anormalidades citogenéticas não classificadas como favoráveis ou adversas
Mau prognóstico	-5/del(5q); -7; anl(17p); cariótipo complexo inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2); RPN1- EVI1 t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 t(v;11)(v;q23); rearranjo MLL

bicina, melhorou a taxa de sobrevida entre os pacientes com mutação *DNMT3A*, *NPM1* ou *MLL*, mas não nos pacientes com presença do tipo selvagem²⁸.

Tratamento e sobrevida

O tratamento da LMA compreende três grandes etapas: tratamento de suporte, indução da remissão e tratamento pós-remissão.

Tratamento de suporte

O tratamento de suporte visa reduzir a morbidade e mortalidade. No estudo realizado por Azevedo no HCFMUSP, houve um índice de óbitos nos 30 primeiros dias do tratamento de 26,5%, sendo de fundamental importância a terapia de suporte para minimizar as complicações decorrentes da doença primária e da quimioterapia de indução^{5,6}. Em geral, os pacientes requerem o uso de cateter venoso central para garantir que a terapia seja adequadamente administrada, nos horários certos e com a velocidade necessária, sendo bastante recomendado o uso de bombas de infusão.

Aconselha-se a administração de vermífugos, como a ivermectina, para eliminação de parasitas intestinais e principalmente para evitar estrongiloidíase disseminada.

Em pacientes neutropênicos febris, devem-se pesquisar focos infecciosos, coletar culturas de sangue periférico e urina e iniciar antibioticoterapia de largo espectro, com cobertura antipseudomonas (p. ex., cefepime, piperaciclina-tazobactam). Deve-se escalonar antibióticos e associar antifúngicos conforme evolução do paciente. O uso de fatores de crescimento como G-CSF mostrou redução no tempo de neutropenia, duração de febre e de tempo de uso de antibiótico, porém não mostrou impacto na sobrevida global. Em neutropênicos febris com infecções graves, principalmente em infecções fúngicas, seu uso pode ser considerado^{13,16}.

O suporte transfusional deve ser feito com concentrado de hemácias em pacientes com anemia sintomática e concentrado de plaquetas (aférese ou randômicas) em plaquetopênicos (< 20 mil plaquetas/mm³ em neutropênicos febris, < 10 mil/mm³ plaquetas em assintomáticos, < 50 mil plaquetas/mm³ em sangramentos ativos). Os produtos devem sem filtrados e irradiados. Pacientes com coagulopatia devem receber plasma fresco congelado e crioprecipitado, conforme descrito no tópico de leucemia promielocítica aguda.

É recomendado o uso de antieméticos antagonistas serotoninérgicos (5-HT3), como a ondansetrona para profilaxia e controle de náuseas e vômitos. Outros agentes incluem a granisetrona e a palonosetrona. Pode-se associar a dimenidrato e metoclopramida. Em náuseas refratárias, pode-se associar dexametasona, lorazepam e antagonista da neurocinina 1 (aprepitanto e fosaprepitanto).

A síndrome de lise tumoral é uma emergência clínica e deve ser prontamente manejada, com hidratação vigorosa, diurese adequada, correção de distúrbios eletrolíticos e redução dos níveis de ácido úrico. O alopurinol inibe a formação de ácido úrico, porém não reduz o ácido úrico já formado. A rasburicase é um urato oxidase recombinante capaz de reduzir o ácido úrico circulante promovendo seu catabolismo em alantoína, que é um metabólito solúvel. Pode ser usado em dose única de 0,15 mg/kg. A hemodiálise pode ser necessária e, quando indicada, deve ser iniciada precocemente. A prevenção de síndrome de lise tumoral e preservação da função renal deve ser feita com hidratação generosa na forma endovenosa, visando manter diurese adequada (80-100 mL/hora – usar diuréticos, se necessário) e uso de alopurinol 600 mg/dia via oral (bloqueia a conversão de xantina e hipoxantina em ácido úrico)¹⁶.

A leucostase também é uma emergência clínica e deve ser indicada leucocitaférese. Transfusões de concentrado de hemácias devem ser evitadas a fim de não aumentar a viscosidade sanguínea e não agravar o quadro clínico. Pode-se usar hidroxiureia na dose de 50 a 100 mg/kg/dia com o intuito de reduzir o número de leucócitos circulantes até níveis menores que 10.000 a 20.000/mm^{3,16}.

Terapia de indução da remissão

O objetivo primário dessa etapa é diminuir a massa tumoral e restituir a hematopoiese normal. Há várias décadas, a terapia-padrão para indução de todos os tipos de LMA, salvo a leucemia promielocítica aguda (LMA-M3), consiste no uso de antraciclina associada a citarabina, como o protocolo D3A7 (daunorrubicina durante 3 dias e citarabina por 7 dias por via intravenosa). Esse ciclo pode ser repetido 14 a 28 dias após o início, se não for obtida uma remissão completa caracterizada pela ausência de blastos, contagem de neutrófilos > 1.000/mm³ e de plaquetas acima de 100.000/mm³ no sangue periférico e menos de 5% de blastos na medula¹².

Deve-se atentar para efeitos adversos decorrentes da quimioterapia, sendo importante avaliar a função cardíaca, por causa do antracíclico, uso de colírio de dexametasona ou metilcelulose para evitar conjuntivite química da citarabina e monitorar os possíveis efeitos da toxicidade cerebelar desta, avaliando a coordenação motora do paciente de forma periódica. É importante também monitorar as funções renais e hepáticas e sinais de infecção¹².

Terapia pós-remissão

O objetivo dessa terapia é eliminar a doença e evitar a recidiva. Após ter alcançado a remissão completa, pode-se realizar uma terapia de consolidação com citarabina em altas doses ou transplante de células-tronco hematopoéticas. Para os portadores de anomalias cariotípicas de bom prognóstico, 3 a 4 ciclos mensais de quimioterapia com citarabina em altas doses é o tratamento de consolidação preconizado.

Em pacientes com LMA não promielocítica, o tratamento de manutenção não mostrou benefício, não sendo indicado^{12,21,26}.

Transplante de células-tronco hematopoéticas

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico (infusão de células-tronco hematopoéticas de um doador que pode ser aparentado ou não) como estratégia pós-remissão está associado a menores taxas de recidiva da doença, sendo esse efeito decorrente da quimioterapia de condicionamento em altas doses, administrada antes da infusão de células-tronco progenitoras e pelo efeito imunológico do enxerto contra leucemia^{29,30}. Porém, é importante lembrar que se trata de um procedimento complexo que deve ser realizado em um centro especializado e têm taxas de morbidade e mortalidade significativas, portanto não sendo recomendado de rotina em pacientes com LMA com alterações de bom prognóstico e naqueles que apresentam idade muito avançada, performance status ruim ou comorbidades importantes.

O transplante de células-tronco hematopoéticas deve ser cogitado em pacientes que têm grande chance de recidiva, que incluem aqueles com^{21,26,29-31}:

- Primeira remissão completa:
- Citogenética de alto risco.
- Citogenética de risco intermediário (exceto com mutação do NPM-1 e sem mutação do FLT3-ITD).
 - Mutação do FLT3-ITD.
 - LMA secundária à mielodisplasia.
 - LMA secundária à terapêutica.
- Pacientes com refratariedade primária aos esquemas de indução de 1ª linha ou que apresentaram recidiva precoce ou tardia.

O papel do TCTH autólogo (quimioterapia de alta intensidade com infusão de célula-tronco hematopoética do próprio paciente) ainda é controverso. Indica-se^{30,32}:

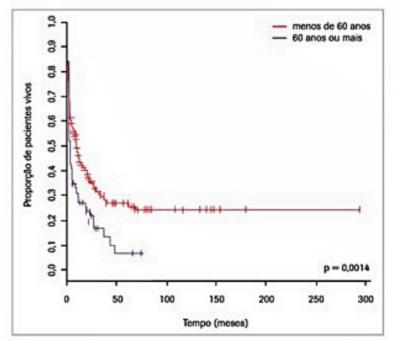
- Como alternativa à terapia de consolidação em casos de contraindicação à quimioterapia (p. ex., toxicidade ou efeitos adversos ao Ara-C altas doses).
 - Pacientes idosos.
- Pacientes com leucemia promielocítica aguda em segunda remissão molecular completa.
- Pacientes sem doadores para o transplante alogênico.

Sobrevida

Com os avanços no conhecimento da biologia molecular e mecanismos da doença, além de melhor terapia de suporte, a sobrevida dos pacientes têm melhorado continuamente, sobretudo para aqueles com idade abaixo dos 60 anos. Para os idosos, a situação ainda é desfavorável, sendo pequena a sobrevida livre de doença (Figura 15). As anomalias citogenéticas e a resposta inicial do tratamento fazem parte dos sinais de prognóstico favorável ou desfavorável na LMA (Figura 16)¹².

Manejo de pacientes idosos

A idade média de apresentação da LMA na literatura é de 65 anos. Pacientes idosos apresentam maior taxa



■ Figura 15. Sobrevida global dos pacientes com LMA do HCFMUSP no período de 1978-2007, com tratamento curativo, de acordo com a idade.

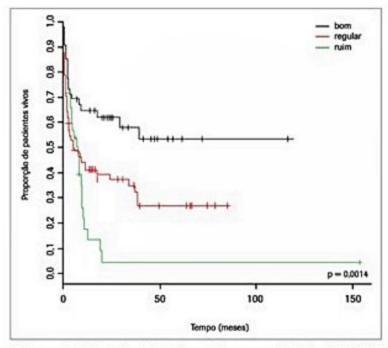


Figura 16. Sobrevida global dos pacientes com LMA do HCFMUSP no período de 1978-2007, de acordo com a estratificação citogenética.

de complicações relacionadas à quimioterapia e menor sobrevida quando comparados aos pacientes mais jovens, não sendo rara a presença de infecções, insuficiência cardíaca e insuficiência renal, bem como maior resistência ao tratamento, seja pelos achados citogenéticos desfavoráveis ou pela maior associação com síndromes mielodisplásicas e mieloproliferativas^{12,18}. Não se deve levar em conta somente a idade para a conduta nesses casos, já que diversos estudos mostram que a quimioterapia de indução está ligada a maior sobrevida global com melhor qualidade de vida em relação àqueles que receberam somente tratamento de suporte. A decisão de tratamento deve ser tomada de forma individualizada, considerando a idade e o performance status do paciente, bem como a presença de comorbidades e fatores de risco adversos.

Pacientes idosos com bom performance status (ECOG menor que 2) e poucas comorbidades beneficiam-se de tratamento de indução quimioterápica semelhante aos jovens, com antracíclicos e citarabina. Se em primeira remissão completa, deve-se considerar o uso de doses intermediárias de citarabina para consolidação 12. O TCTH alogênico pode ser um tratamento muito agressivo e geralmente não é realizado por conta das altas taxas de complicações e mortalidade. No entanto, em pacientes com bom performance status em primeira remissão, especialmente aqueles com achados de cariótipo e biologia molecular desfavoráveis, pode-se considerar o TCTH alogênico não mieloablativo com condicionamento de intensidade reduzida em centros especializados30. Já pacientes idosos com baixo performance status, comorbidades importantes e disfunção de órgãos, deve-se considerar tratamento de suporte, que inclui transfusões e uso de hidroxiureia e citarabina em baixas doses para controle de leucocitose. O tratamento com hipometilantes do DNA (p. ex., azacitidina ou decitabina) está em estudo e pode prolongar a sobrevida com menos toxicidade, particularmente na LMA com baixa porcentagem de blastos^{26,31}.

Recidiva de doença

A maioria dos pacientes que obtêm resposta completa pode ter recidiva da doença principalmente nos primeiros três anos. A sobrevida a longo prazo depende da capacidade do paciente de atingir nova remissão e da possibilidade de realizar consolidação do tratamento com TCTH.

Pacientes com recidiva precoce (< 6 meses do primeiro tratamento), cariótipo desfavorável e idosos têm pior
prognóstico. Os protocolos de resgate incluem esquemas
contendo citarabina, idarrubicina, etoposide e mitoxantrona. Novas drogas que estão sendo estudadas incluem
terapias-alvo moleculares, como o anticorpo anti-CD33
gentuzumabe ozogamicina e inibidores específicos de
FLT3^{27,29,30}. Uma vez atingida a remissão, como raramente há cura somente com a quimioterapia convencional, a
consolidação indicada é o TCTH alogênico para aqueles
com doador HLA compatível e bom performance status,
capazes de tolerar o procedimento. Caso este não seja possível de ser realizado (p. ex., por indisponibilidade de doador), pode-se considerar o transplante autólogo como segunda opção em pacientes com doença quimiossensível³².

Entidade especial: leucemia promielocítica aguda

A leucemia promielocítica aguda (LPA) é um subtipo especial e agressivo dentro das LMA, sendo caracterizada por uma morfologia distinta e apresentação clínica associada a uma coagulopatia que pode ser fatal. Ocorre em 5 a 20% dos casos de LMA e têm uma incidência nos Estados Unidos de 600 a 800 casos novos por ano, com incidência crescente a partir dos 20 anos de idade e declínio após os 60 anos³². No Serviço de Hematologia do HC-FMUSP, a LPA é responsável por 18% dos casos de LMA⁵. É classificada na FAB como LMA-M3 e na OMS como leucemia promielocitica aguda com t(15;17)(q22;q12); PML-RARA. Na análise morfológica, apresenta-se com a presença de promielócitos anômalos, na forma hipergranular clássica (75% dos casos) com bastonetes de Auer proeminentes, ou variante microgranular com núcleo bilobulado e sem grânulos aparentes². De acordo com a leucometria e a plaquetometria, é classificada em grupos de risco, sendo de alto risco pacientes com leucócitos acima de 10.000/mm³, de risco intermediário aqueles com leucócitos abaixo de 10.000/mm³ e plaquetas abaixo de 40.000/mm³ e de risco baixo aqueles com leucócitos abaixo de 10.000/mm³ e plaquetas acima de 40.000/mm³.35

Além dos sintomas relacionados à pancitopenia, pode haver sintomas hemorrágicos, já que as células leucêmicas desse subtipo provocam uma coagulopatia grave com trombose intravascular disseminada e fibrinólise. Assim, pode haver coagulação vascular disseminada e hemorragia grave com risco de óbito, principalmente pulmonar e no SNC^{32,35}.

O tratamento, além da quimioterapia sistêmica baseada em antracíclicos, inclui o uso associado do ácido transretinoico (ATRA), que é capaz de induzir a diferenciação em blastos da LPA, reduzindo assim a coagulopatia, tendo um grande impacto na resposta e sobrevida global desses pacientes³⁶. Após a indução, o tratamento inclui a fase de consolidação e a fase de manutenção com ATRA intermitente associado a 6-mercaptopurina e metotrexate. A monitoração de resposta ao tratamento é feita por meio da pesquisa por técnicas moleculares da fusão gênica PML-RARA. Caso haja refratariedade ou recidiva, é indicado o uso de trióxido de arsênico e TCTH autólogo como consolidação ^{32,35,37}.

A coagulopatia deve ser monitorada rigorosamente por meio da dosagem de plaquetas, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, fibrinogênio e D-dímero. É recomendada a transfusão de plaquetas com o intuito de mantê-las acima de 50.000/mm³ se ocorrer sangramento ativo ou pelo menos acima de 20-30.000/mm³ naqueles sem sangramento. Utiliza-se de crioprecipitado para manter fibrinogênio > 150 mg/dL e plasma fresco congelado para manter o tempo de protrombina e tromboplastina parcial ativada dentro dos níveis de normalidade³5.

A síndrome de diferenciação ocorre em cerca de 25% dos pacientes em 2 a 21 dias após o início do tratamento com ATRA, principalmente naqueles com leucocitose > 10.000/mm³. É caracterizada por febre, ganho de peso, edema periférico e infiltrado pulmonar com hipoxemia, podendo ocorrer serosite, hipotensão e disfunção renal e hepática. Seu manejo requer a administração de dexametasona, que é indicada profilaticamente em pacientes com leucocitose e a eventual suspensão do ATRA³4,37.

A LPA representa uma emergência médica em razão da alta taxa de mortalidade causada por eventos hemorrágicos pela coagulopatia. Assim, é de extrema importância iniciar o tratamento com um agente de diferenciação – ácido transretinoico – precocemente, assim que o diagnósti-

co for suspeitado pela análise morfológica, imunofenotipagem e características clínicas (manifestações pela coagulopatia) mesmo antes da confirmação citogenética/ molecular. Apesar do quadro clínico inicial grave, trata-se de uma doença de prognóstico muito favorável quando adequadamente conduzida. Estudos brasileiros mostraram uma grande melhora na sobrevida a partir do reconhecimento da entidade e rápida intervenção terapêutica²⁸.

Considerações finais

A LMA é uma doença heterogênea clonal das células progenitoras hematopoéticas com curso clínico grave e que requer diagnóstico e tratamento imediato por equipe médica com experiência no manejo desses pacientes, já que com as terapias atuais a sobrevida a longo prazo pode chegar a 70%. O médico não especialista deve estar ciente de que atualmente a grande causa de óbito precoce são os episódios de neutropenia febril tratados inadequadamente. Por esse motivo, o uso de antibióticos de amplo espectro e de correta terapia de suporte deve ser iniciado o mais rápido possível.

A avaliação citogenética e molecular é de fundamental importância para a estratificação de grupos de risco que irão direcionar o tratamento do paciente.

Referências bibliográficas

- Kampen KR. The discovery and early understanding of leukemia. Leuk Res. 2012;36(1):6-13.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014;64(1):9-29.
- Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer. 2011;105(11):1684-92.
- Azevedo MC. Avaliação retrospectiva dos pacientes portadores de leucemia mieloide aguda tratados no Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre 1978 e 2007. Faculdade de medicina da universidade de São Paulo. Tese de doutorado, 2009.
- 6. Dorlhiac-LLacer PE. Tratamento quimioterápico da leucemia mieloide aguda. Experiência de 16 anos da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (tese de Livre-docência). São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1995.
- Appelbaum FR, Gilliland G, Tallmann MS. The biology and treatment of acute myeloid leukemia. Hematology. 1998;1:15-43.
- Mrózek K, Bloomfield CD. Chromossome aberrations and expression changes, and prognosis in adult acute leukemia. Hematology. 2006;1:169-77.
- Small D. FLT3 mutations: biology and treatment. Hematology. 2006;1:178-84.
- Appelbaum FR. Molecular diagnosis and clinical decisions in adult acute leukemia. Semin Hematol. 1999;36:401-10.
- Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. N Engl J Med. 2009;361(11):1058-66.
- Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, et al. European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2010;115(3):453-74.
- Cowan AJ, Altemeier WA, Johnston C, Gernsheimer T, Becker PS. Management of Acute Mycloid Leukemia in the Intensive Care Setting. J Intensive Care Med. 2014 Apr 22. [Epub ahead of print]

- Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. Blood. 2011;118(14):3785-93.
- Shihadeh F, Reed V, Faderl S, Medeiros LJ, et al. Cytogenetic profile of patients with acute myeloid leukemia and central nervous system disease. Cancer. 2012;118(1):112-7.
- Zuckerman T, Ganzel C, Tallman MS, Rowe JM. How I treat hematologic emergencies in adults with acute leukemia. Blood. 2012;120(10):1993-2002.
- Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. Blood. 2008;111(8):3941-67.
- Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2003;21(24):4642-9.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. Ann Intern Med. 1985;103(4):620-5.
- Medeiros BC, Othus M, Fang M, Roulston D, Appelbaum FR. Prognostic impact of monosomal karyotype in young adult and elderly acute myeloid leukemia: the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. Blood. 2010;116(13):2224-8.
- Estey EH. How to manage high-risk acute myeloid leukemia. Leukemia. 2012;26(5):861-9.
- Breems DA, Van Putten WL, De Greef GE, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. J Clin Oncol. 2008;26(29):4791-7.
- Mrozek K, Dohner H, Bloomfield CD. Influence of new molecular prognostic markers in patients with karyotypically normal acute myeloid leukemia: recent advances. Curr Opin Hematol. 2007;14(2):106-14.
- Bacher U, Haferlach C, Kern W, Haferlach T, Schnittger S. Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters – an analysis of 3082 patients. Blood. 2008;111(5):2527-37.
- Döhner K, Schlenk RF, Habdank M, et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. Blood. 2005;106(12):3740-6.
- Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2013 update on risk-stratification and management. Am J Hematol. 2013;88(4):318-27.
- 27. National Comprehensive Cancer Network. Disponível em: <www.nccn.org>.
- Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, Fernandez H, Sun Z, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2012;366(12):1079-89.
- Cornelissen JJ, Löwenberg B. Role of allogeneic stem cell transplantation in current treatment of acute myeloid leukemia. Hematology. 2005;1:151-5.
- Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. The EBMT Handbook. Haematopoietic Stem Cell Transplantion. 6th edition. 2012.
- Burnett AK. Treatment of acute myeloid leukemia: are we making progress? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012:1-6.
- Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2009;113(9):1875-91.
- Tallmann MS. New strategies for the treatment of acute myeloid leukemia including antibodies and other novel agents. Hematology. 2005;1:143-50.
- Zhu X, Ma Y, Liu D. Novel agents and regimens for acute myeloid leukemia: 2009
 ASH annual meeting highlights. J Hematol Oncol. 2010;3:17.
- Tallman MS, Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia. Blood. 2009;114(25):5126-35.
- Fenaux R, et al. A randomized comparison of ALL-transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Blood. 1999;94:1192-200.
- de Thé H, Chen Z. Acute promyelocytic leukaemia: novel insights into the mechanisms of cure. Nat Rev Cancer. 2010;10(11):775-83.
- Rego EM, Kim HT, Ruiz-Argüelles GJ, Undurraga MS, Uriarte Mdel R, Jacomo RH et al. Improving acute promyelocytic leukemia (APL) outcome in developing countries through networking, results of the International Consortium on APL. Blood. 2013;121(11):1935-43.
- Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome
 of preremission and post-remission therapy in adult acute myeloid leukemia: a
 Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. Blood.
 2000;96(13):4075-83.
- Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). Blood. 2002;100(13):4325-36.

18

Leucemia Mieloide Crônica

Fernanda Salles Seguro Andrezza Bertolaci Medina André Neder R. Abdo Felipe Vieira Rodrigues Maciel Israel Bendit

SUMÁRIO

Introdução, 186

Quadro clínico, 186

Diagnóstico, 186

Hemograma, 186

Mielograma, 187

Cariótipo de medula óssea, 187

Hibridização in situ fluorescente, 187

Técnica da transcriptase reversa e reação em cadeia

da polimerase, 187

Transcriptase reversa e reação em cadeia da polimerase

em tempo real, 187

Classificação e prognóstico, 188

Escores de prognóstico, 188

Alterações citogenéticas adicionais, 188

Tratamento e manejo da leucemia mieloide crônica, 188

Histórico, 188

Os inibidores de tirosina quinase, 189

Metas no tratamento, causas de falha e o transplante de medula

óssea, 189

Estratégia no manejo após o uso do ITK (monitoramento), 189

Referências bibliográficas, 190

Introdução

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa que se origina de uma célula pluripotente da medula óssea¹. Caracteriza-se por hiperplasia do setor mieloide na medula óssea e por achados típicos no hemograma, como leucocitose, desvio à esquerda, basofilia e plaquetose.

Estima-se que a LMC seja responsável por 20% das leucemias em adultos e menos de 2% das leucemias na faixa pediátrica², com incidência anual de 1 a 2 casos a cada 100 mil indivíduos. Há discreta predominância no sexo masculino e, embora possa ocorrer em qualquer idade, tem pico de incidência nas quinta e sexta décadas de vida. Não há fatores etiológicos predisponentes bem definidos.

Entre todos os tipos de doenças oncológicas e oncohematológicas, a LMC foi a primeira a ser associada a uma anormalidade genética específica, conhecida como cromossomo Filadélfia (Ph). O cromossomo Ph resulta da troca de material genético de forma recíproca e equilibrada entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22. Dessa translocação surge a fusão do proto-oncogene ABL localizado no cromossomo 9 com o gene BCR (breakpoint cluster region) no cromossomo 22. A fusão destes dois genes resulta na proteína oncogênica com atividade de tirosina quinase.

Quadro clínico

Em muitos pacientes, a LMC é diagnosticada coincidentemente quando são realizados exames de rotina, especialmente o hemograma. Nos pacientes sintomáticos, as queixas mais frequentes ao diagnóstico incluem cansaço, perda da sensação de bem-estar, baixa tolerância a exercícios, anorexia, desconforto abdominal, saciedade precoce (devido ao aumento do tamanho do baço), perda de peso e sudorese excessiva. No exame físico, palidez e esplenomegalia são sinais importantes. Esta última está presente em 90% dos pacientes ao diagnóstico e pode ser de grande monta, com o baço palpável na fossa ilíaca esquerda. Nas fases mais avançadas da doença, os sintomas podem ser mais proeminentes.

Diagnóstico

O diagnóstico da LMC é feito pelo cariótipo de medula óssea, que evidencia a translocação (9;22), pela hibridização in situ fluorescente (FISH) ou pela detecção da proteína BCR-ABL1 realizada por meio de técnicas moleculares em sangue periférico.

Hemograma

Na LMC, as alterações observadas no hemograma são típicas e podem ser as primeiras manifestações da doença. A contagem de leucócitos totais é habitualmente elevada ao diagnóstico, podendo chegar a mais que 100.000/μL. A leucocitose eleva-se progressivamente em pacientes não tratados. Elementos mais imaturos da sé-

rie granulocítica (p. ex., promielócitos, mielócitos e metamielócitos) estão presentes no sangue periférico, caracterizando o desvio à esquerda e geralmente possuem morfologia normal. Células blásticas podem ser encontradas na periferia ao diagnóstico, e sua quantificação é importante para a classificação da fase da doença. Os neutrófilos apresentam anormalidades funcionais que podem ser mensuradas por meio da atividade da fosfatase alcalina leucocitária, que é baixa ou ausente em mais de 90% dos pacientes, diferenciando assim das leucocitoses com aumento dos neutrófilos presentes nos processos infecciosos, nas quais essa atividade é elevada. Eosinofilia e basofilia são achados frequentes, sendo que a contagem de basófilos é um critério de aceleração da doença, assim como a presença de trombocitose. As séries eritrocítica e linfocitária não apresentam alterações características.

Mielograma

A medula óssea é intensamente hipercelular e o tecido hematopoético ocupa cerca de 75 a 90% do volume da medula óssea, com a redução percentual de adipócitos. A granulopoiese é dominante, enquanto a eritropoiese encontra-se reduzida, com a relação entre 10:1 e 30:1, enquanto a relação normal está entre 2:1 e 4:1. Os megacariócitos são normais ou aumentados em número, os eosinófilos e basófilos podem também estar aumentados, usualmente na proporção encontrada no sangue periférico.

Cariótipo de medula óssea

A LMC apresenta como característica citogenética o cromossomo Ph, translocação (9;22), que é o marcador da doença. Acreditava-se que 100% dos pacientes com diagnóstico de LMC teriam que apresentar esta alteração citogenética, mas sabe-se que esta técnica detecta o cromossomo Ph em 90 a 95% dos casos. Cerca de 5% dos pacientes não apresentam o cromossomo Ph positivo e só são diagnosticados pela detecção da proteína BCR-ABL, através de técnicas moleculares.

Outras anormalidades cromossômicas ocorrem em 10% dos casos de LMC e podem ser detectadas por este procedimento ao diagnóstico, como também durante o acompanhamento da fase crônica da LMC. A este fenômeno denomina-se anormalidades citogenéticas clonais, que podem preceder a transformação da fase crônica para a fase acelerada da LMC e diminuir a sobrevida global quando se compara ao grupo que não apresentou anormalidades citogenéticas clonais. Entre as anormalidades mais encontradas estão a trissomia do cromossomo 8, duplicação do cromossomo Ph e o isocromossomo 17q.

A citogenética por bandeamento tem sido utilizada como padrão-ouro na resposta ao tratamento da LMC. O material a ser analisado deve ser a medula óssea e o número mínimo de metáfases analisado deve ser 20. Entre pacientes tratados tanto com interferon como com os inibidores de tirosina quinase (ITK [imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe]), a resposta citogenética parcial (1 a 34%)

de metáfases Ph positivas na medula óssea) ou a resposta citogenética completa (0% de metáfases Ph positivas) estão associadas a menores taxas de sobrevida livre de progressão para fases mais avançadas da doença (Figura 1).

Hibridização in situ fluorescente

Com a utilização de sondas de DNA, que são sequências específicas para a região do gene ABL e do gene BCR, é possível identificar o cromossomo Ph e a presença dos genes ABL e BCR localizados no cromossomo 9 e 22 normais. A técnica de FISH não substitui a citogenética convencional por não avaliar de forma ampla o cariótipo, permitindo a detecção de outras anormalidade além do cromossomo Ph. Essa técnica, quando comparada a citogenética convencional, é mais rápida, com custo superior e maior sensibilidade. Pode ser realizada em amostras de sangue periférico.

Técnica da transcriptase reversa e reação em cadeia da polimerase

A técnica da transcriptase reversa e reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) para BCR-ABL denominada de qualitativa é utilizada para confirmar o diagnóstico, sendo a proteína BCR-ABL p210 a mais comum detectada na LMC. Uma outra forma do transcrito, a BCR-ABL p190 pode ser identificada em casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) e é rara LMC exceto na crise blástica linfóide da LMC.

Transcriptase reversa e reação em cadeia da polimerase em tempo real

A reação RQ-PCR, também conhecida como quantitativa, é utilizada para avaliar a reposta ao tratamento (pois

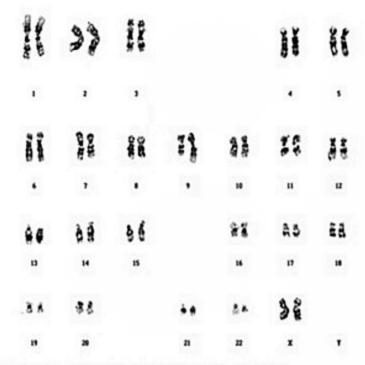


Figura 1. Cariótipo feminino com t(9;22)(q34;q11).

quantifica o transcrito) com inibidores de tirosino quinase, nível da reposta (profundidade ou quantificação da redução do transcrito) e monitoração da manutenção da resposta. O aumento dos níveis de BCR-ABL durante o tratamento é preditivo de perda de resposta citogenética completa e esta é relacionada à redução da sobrevida.

Classificação e prognóstico

A LMC é classificada em três fases durante o diagnóstico: crônica, acelerada e crise blástica. Diversas classificações foram propostas, incluindo uma da Organização Mundial da Saúde; porém, a mais utilizada é a classificação proposta pelo European Leukemia Net, pois foi a principal utilizada nos estudos iniciais de tratamento de LMC e é utilizada comparativamente nos estudos atuais (Quadro 1).

Mesmo após a introdução dos inibidores de tirosino quinase, a fase da doença continua sendo o principal preditor de sobrevida. Pacientes em fase crônica podem evoluir com doença estável por muitos anos, mesmo quando não respondem a terapia, com sobrevida superior a 85% em 8 anos. Nas fases aceleradas e crises blásticas, a sobrevida é inferior a 50 e 20% em 5 anos, respectivamente³.

A avaliação de resposta durante o tratamento com imatinibe também é importante para predizer a resposta a longo prazo e sobrevida. Resposta citogenética completa aos 12 meses de tratamento e nível de transcritos BCR-ABL1 inferior a 10% aos 3 meses são parâmetros importantes utilizados atualmente⁴.

Escores de prognóstico

O escore de Sokal foi publicado em 1984, para avaliar a sobrevida dos pacientes portadores de LMC, na época, tratados com hidroxiureia ou bussulfano. Posteriormente, foi comprovado que também era capaz de predizer a sobrevida de pacientes tratados com interferon, além de avaliar as chances de resposta a imatinibe como primeira linha e a resposta ao tratamento de segunda linha com os inibidores de segunda geração. Ainda hoje é o principal escore utilizado. Após a introdução dos ITK, o ELN publicou o escore de EUTOS que utilizava apenas duas variáveis: tamanho no baço e basófilos (Tabela 1). Este é o primeiro escore criado para avaliar as chances de resposta com imatinibe em primeira linha.

Alterações citogenéticas adicionais

- Cromossomo Ph variante: são translocações que envolvem 1 ou mais cromossomos, incluindo a translocação (9;22), por exemplo t(7;9;22). Não conferem pior prognóstico.
- Alterações citogenéticas adicionais: quando ocorrem fora do clone Ph+, não tem significado clínico. Quando surgem alterações adicionais no clone Ph+ durante o tratamento, são critérios de falha e progressão da doença. A monossomia do cromossomo 7 é uma alteração frequente e está associada a pior prognóstico e transformação para síndrome mielodisplásica e leucemia aguda.
- Duplo cromossomo Ph+, trissomia do 8, isocromossomo 17q e trissomia do 19: são chamados alterações da rota maior (major route). Quando presentes ao diagnóstico, apresentam pior resposta ao tratamento e maior chance de progressão para fase acelerada/crise blástica.

Tratamento e manejo da leucemia mieloide crônica

Histórico

O tratamento da LMC fundamenta-se na tentativa de erradicação do clone leucêmico e tem como meta a obtenção de três tipos de resposta:

- Hematológica: retorno do hemograma ao normal.
- Citogenética: desaparecimento do clone Ph+ na medula óssea.
- Molecular: pelo menos redução na quantidade de 3 logaritmos no transcrito BCR-ABL por técnica de biologia molecular ou RQ-PCR⁶.

Após a descrição dos primeiros casos da doença ainda no século 19, os relatos de tentativa de tratamento in-

	ELN	WHO
Fase acelerada	Blastos em sangue periférico ou medula entre 15-29%, ou blastos + promielócitos em sangue periférico ou medula > 30%, sendo < 30% de blastos Basófilos em SP ≥ 20% Plaquetopenia persistente não relacionada à terapia (PQT < 100 mil) Anormalidade clonal adicional no clone Ph, alterações na major route, durante o tratamento	Blastos em SP ou medula óssea 10-1996 Basófilos em SP ≥ 2096 Plaquetopenia persistente não relacionada à terapia (PQT < 100 mil Anormalidade clonal adicional no clone Ph, alterações na major route, durante o tratamento Plaquetose (> 1.000.000) não responsiva à terapia Esplenomegalia progressiva Aumento da contagem leucocitária não responsiva à terapia
Crise blástica	Blastos em SP ou medula óssea ≥ 30% Crise blástica extramedular	Blastos em SP ou medula óssea ≥ 20% Crise blástica extramedular Cluster de blastos em biópsia de medula óssea

cluíam o arsênico. Na primeira metade do século 20, modalidades como a radioterapia do baço e a quimioterapia com mostarda nitrogenada também geravam resultados modestos e transitórios. Após 1950, o bussulfano e a introdução da hidroxiureia resultaram nos relatos mais consistentes de resposta hematológica, porém foi após o advento do interferon a resposta citogenética foi enfim alcançada. Até 1998 a única terapia sustentada e com possibilidade curativa era o transplante alogênico de medula óssea, associado ao alto índice de morbidade e considerável risco de mortalidade.

Os inibidores de tirosina quinase

A busca da medicina por terapias específicas (alvo) atingiu a primeira (e até agora) mais vitoriosa batalha com os ITK em pacientes com LMC. Com alvo no bloqueio seletivo (mas não específico) da oncoproteína de fusão com atividade de tirosino quinase BCR-ABL1, o mesilato de imatinibe (na dose inicial de 400 mg/dia, na fase crônica, e 600 mg/dia, na fase acelerada e na crise blástica) atingiu resultados inimagináveis para uma doença até então incurável, com sobrevida global (na última atualização) em torno de 85% aos 8 anos de acompanhamento, obtenção da resposta molecular e toxicidades aceitáveis¹⁰. As principais toxicidades descritas com imatinibe são hematológica, hepática, rash cutâneo, mialgia e câimbras.

O desenvolvimento dos inibidores de segunda geração (nilotinibe e dasatinibe, disponíveis no nosso país)
promoveu ainda maiores taxas de respostas moleculares
profundas e uma opção para os pacientes resistentes ou
intolerantes ao mesilato de imatinibe^{11,12}. Atualmente, novos ITK e inibidores de outros alvos moleculares específicos da LMC vêm ganhando espaço e representam o futuro do tratamento para a minoria dos pacientes que não
respondem aos inibidores de primeira e segunda geração¹³.

Metas no tratamento, causas de falha e o transplante de medula óssea

O tratamento da LMC tem metas bem definidas (obtenção de resposta hematológica, citogenética e molecular) e os guias de recomendações mais utilizados – do ELN8 e do National Comprehensive Cancer Network – apesar de cada vez mais focalizados no objetivo de respostas moleculares profundas, têm ainda na resposta citogenética completa o desfecho que mais se correlaciona com o ganho de sobrevida até o momento¹⁴. No Brasil, a Portaria do Ministério da Saúde que rege o tratamento da LMC segue as recomendações do ELN de 2009, conforme mostra a diferença nos critérios de falha no Quadro 2. Na falha ao tratamento, deve-se trocar de ITK, inicialmente o escalonamento de dose do mesilato de imatinibe é uma conduta possível, porém não universalmente aceita¹⁵.

As principais causas de falha são:

 Má adesão ao tratamento (menor que 85% da dose mensal preconizada).

Tabela	 Escores de avaliação de pacien leucemia mieloide crônica 	tes portadores de
Estudo	Variáveis	Risco
Sokal*	Idade, baço, plaquetas, blastos Exp 0,0116 (idade - 43,3) + 0,0345(baço - 7,51) + 0,188 [(plaquetas/700) ² - 0,563] + 0,0887(blastos - 2,10)	Baixo < 0,8 Intermediário = 0,8-1,2 Alto > 1,2
EUTOS	Baço e basófilos (7 x basófilos) + (4 x baço)	Baixo ≤ 87 Alto > 87

- Mutações no gene ABL (em especial a T315I que confere resistência a todos os ITK de primeira e segunda geração).
- Intolerância causada pelos eventos adversos descritos no Quadro 2.

O transplante alogênico de medula óssea ainda tem indicação para pacientes jovens que apresentem resistência ou intolerância aos 3 inibidores disponíveis, e/ou mutação T315I (na impossibilidade do uso do ponatinibe¹⁶.

Estratégia no manejo após o uso do ITK (monitoramento)

O monitoramento dos pacientes em uso de ITK é tão importante quanto o tratamento e é classicamente baseado no tempo de uso da droga e da resposta atingida naquele momento da avaliação. De uma forma geral, independentemente do guia de recomendação utilizado, a premissa para o sucesso terapêutico está em não perder uma resposta previamente obtida, em qualquer momento essa perda é representada como falha9. Inicialmente, o monitoramento é feito com hemograma seriado até obtenção da resposta hematológica, realização da citogenética de medula óssea aos 3, 6 e 12 meses (até a obtenção da resposta citogenética completa) e da dosagem do transcrito BCR-ABL1 no sangue periférico a cada 3 meses (por biologia molecular) até a reposta molecular maior. Após atingida a resposta molecular, o monitoramento pode ser feito apenas com quantificação do BCR-ABL1 em sangue periférico a cada 3 a 4 meses. Quando feito adequada-

	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses
2009	< resposta hematológica completa	Sem nenhuma resposta citogenética (Ph > 95%)	< resposta citogenética parcial (Ph > 35%)	< resposta citogenética completa (Ph > 1%)
2013	< resposta hematológica completa e/ou sem resposta citogenética (Ph > 95%)	< resposta citogenética parcial (Ph > 35%) e/ou PCR quantitativo > 10%	< resposta citogenética competa (Ph > 1%) e/ou PCR quantitativo > 1%	* A qualquer momento se houver perda da resposta já obtida = falha

mente, fornece uma visão consistente da evolução do paciente, prognóstico e até a previsão de possíveis mecanismos de resistência (seja pelo desenvolvimento de mutações do gene ABL ou mesmo pela perda da adesão ao tratamento), peça chave em conjunto aos ITK para o sucesso atual no tratamento desta doença.

Referências bibliográficas

- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC: Lyon, 2008.
- Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia: update on biology and treatment. Oncology (Williston Park). 1999;13(2):169-80.
- Deininger MW, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International Randomized Study of Interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow-up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. Blood. 2009;114:1126.
- Hehlmann R, Hanfstein B, Muller MC, et al. The prognostic significance of early molecular and cytogenetic response for long-term progression-free and overall survival in imatinib-treated chronic myeloid leukemia (CML). J Clin Oncol. 2012;30:6510.
- Sokal J, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. Blood. 1984:63(4):789-99.
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood. 2013;122:872-84.
- 7. Lissauer H. Zwei Fälle von Leucaemie. Berl Klin Wochen-shrift. 1865;2:403-4.

- Galton DA. Myleran in chronic myeloid leukaemia: results of treatment. Lancet. 1953;264:208-13.
- Talpaz M, Kantarjian HM, McCredie K, Trujillo JM, Keating MJ, Gutterman JU. Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human IFN alpha A in chronic myeloge nous leukemia. N Engl J Med. 1986;314:1065-9.
- Horowitz M, Rowlings P, Passweg J. Allogeneic bone marrow transplantation for CML: a report from the International Bone Marrow Transplant Registry. Bone Marrow Transplant. 1996; (Suppl 3):5-6.
- Guilhot F, Druker B, Larson RA, Gathmann I, So C, Waltzman R, O'Brien SG. High rates of durable response are achieved with imatinib after treatment with interferon alpha plus cytarabine: results from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS) trial. Haematologica. 2009;94:1669-75.
- Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. Lancet Oncol. 2011;12:841-51.
- O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, Eide CA, Rivera VM, Wang F, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T3151 mutant and overcomes mutation-based resistance. Cancer Cell. 2009;16:401-12.
- Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, Huang X, Garcia-Manero G, Faderl S, et al. Cytogenetic and molecular responses and outcome in chronic myelogenous leukemia: need for new response definitions? Cancer. 2008;112:837-45.
- Cortes JE, Kantarjian HM, Goldberg SL, Powell BL, Giles FJ, Wetzler M, et al.; Rationale and Insight for Gleevec High-Dose Therapy (RIGHT) Trial Study Group. High-dose imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: high rates of rapid cytogenetic and molecular responses. J Clin Oncol 2009;27:4754-9.
- Kantarjian HM, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib (PON) in patients (pts) with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) leukemias resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I mutation: longer-term follow up of the PACE trial. J Clin Oncol. 2014;32:7081.

Luís Fernando Pracchia Camila da Cruz Gouveia Linardi Fernanda Salles Seguro Israel Bendit Dalton de Alencar Fischer Chamone

SUMÁRIO

Introdução e definições, 191 Epidemiologia, 191 Etiologia e fisiopatologia, 191 Quadro clínico, 192 Diagnóstico e prognóstico, 192

Tratamento, 193

Tratamento da poligiobulia secundária, 193 Tratamento da policitemia vera, 194

Considerações finais, 195 Referências bibliográficas, 195

Introdução e definições

A poliglobulia é definida como o aumento persistente (> 2 meses) do número de glóbulos vermelhos (eritrócitos) circulantes. Valores de hematócrito superiores a 60% nos homens e 56% nas mulheres quase sempre se associam à eritrocitose absoluta. Em alguns casos de poliglobulia, o paciente apresenta aumento de hematócrito, porém com diminuição do volume plasmático, caracterizando uma eritrocitose relativa. O incremento do número de eritrócitos pode ocorrer de forma primária, isto é, por disfunção de células precursoras da medula óssea (policitemia vera [PV]) ou ser secundário a outro evento patológico não hematológico (poliglobulia secundária [PS])¹.

Epidemiologia

A incidência de PS é muito superior que a de PV, pois vários processos patológicos frequentes, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), podem cursar com PS. Já a PV é uma neoplasia de ocorrência rara, com incidência estimada de 1,9 a 2,6/100.000 casos/ano nos Estados Unidos e na Europa². A incidência no Brasil é desconhecida. A PV acomete principalmente indivíduos do sexo masculino entre a sexta e a oitava décadas de vida, e é mais frequente na raça caucasiana do que na negra.

Etiologia e fisiopatologia

A produção normal de eritrócitos é controlada de forma estrita no organismo humano. O hormônio eritropoetina (EPO), que apresenta nível sérico regulado pela hipóxia, é o principal estimulador da eritropoese. Desse modo, qualquer processo patológico que curse com aumento dos níveis séricos de EPO pode levar ao aparecimento de PS, que pode ser decorrente de duas alterações fisiopatológicas: elevação fisiológica dos níveis de EPO em resposta à hipóxia ou elevação não fisiológica dos níveis de EPO por produção anormal do hormônio. A primeira forma é a mais comum e pode ocorrer em casos de DPOC, síndromes hipoventilatórias (apneia noturna, síndrome de Pickwick etc.), cardiopatias cianóticas ou hemoglobina com alta afinidade por oxigênio. A segunda causa, o aumento de EPO por produção anormal do hormônio, pode ocorrer pela produção ectópica de EPO por tumores ou pela produção aumentada de EPO pelo tecido renal, como em casos de doença policística renal e estenose de artéria renal (Quadro 1).

No caso de policitemia primária, denominada PV, a produção aumentada de eritrócitos é causada por alterações clonais em uma célula precursora hematopoética multipotente. Entre as alterações clonais observa-

Quadro 1. Course de polisiobulio	
Quadro 1. Causas de poliglobulia	
Fisiologicamente apropriadas (hipóxia tecidual)	
Eritrocitose das grandes altitudes	
Doenças pulmonares: cor pulmonale e doença de Ayerza	
Cardiopatias congênitas cianóticas	
Síndromes de hipoventilação	
Hemoglobinas anormais de alta afinidade por O ₂	
Fisiologicamente inapropriadas (produção ou resposta aberrante à EPO)	
Doença policística renal	
Estenose de artéria renal	
(continu	(O)

Quadro 1. Causas de poliglobulia (continuação)

Fisiologicamente inapropriadas (produção ou resposta aberrante à EPO)

Transplante renal

Tumores produtores de EPO (hipernefroma, hepatoma, meningioma, leiofibroma uterino, adenoma adrenal)

Abuso de eritropoetina

Patologias raras associadas à poligiobulia

Sindrome de POEMS

Síndrome TEMPI

Policitemia vera

Poliglobulias familiares ou congênitas

Mutação do receptor de eritropoetina (EPOR))

Mutações na via do fator induzido por hipóxia (HIF): von Hippel Lindau (VHL), domínio 2 prolina hidroxilase (PHD2), fator 2 alfa induzido por hipóxia (HIF2A)

das na PV, a principal e mais estudada é a mutação adquirida no gene da Janus kinase 2 (JAK2), que leva à ativação permanente, que provoca a fosforilação de tirosinas dos domínios citoplasmáticos do receptor JAK2, iniciando sequências de sinalização intracelular com aumento da taxa de duplicação dos precursores eritroides. Essas células precursoras transformadas perdem a capacidade de regulação do ciclo celular, mas mantêm a capacidade de diferenciação em células maduras. Desse modo, a PV cursa com o acúmulo de células diferenciadas (eritrócitos) e é causada pela proliferação predominante da linhagem eritroide pelo clone tumoral^{3,4}.

Poliglobulias familiares e congênitas são raras e estão associadas a mutações do receptor de eritropoetina ou a mutações em genes da via do fator induzido por hipóxia (HIF), como von Hippel Lindau (VHL), domínio 2 prolina hidroxilase (PHD2) e fator 2 alfa hipóxia induzido (HIF2A). No entanto, em 70% dos casos de poliglobulia congênitas, o mecanismo fisiopatológico não é conhecido.

Seja qual for o mecanismo patológico responsável pela poliglobulia, o aumento gradual do número de eritrócitos acarreta alterações na viscosidade sanguínea que causam modificações na microcirculação e aumentam o risco de tromboses venosas e arteriais.

Quadro clínico

Tanto os pacientes com PV quanto aqueles com PS apresentam quadro clínico similar, que é separado em duas fases distintas.

Durante a fase mais inicial da doença, denominada pré-policitêmica, ocorre o aumento progressivo do número de eritrócitos, não suficiente para acarretar alterações na viscosidade sanguínea. Desse modo, os pacientes são assintomáticos e podem ser diagnosticados apenas por exames de rotina. Deve-se ressaltar, entretanto, que os portadores de PS podem apresentar sintomas clínicos decorrentes da doença de base.

Na fase de franca policitemia, são frequentes os sintomas relacionados ao aumento da viscosidade sanguínea e ao comprometimento da microcirculação, tais como: isquemia digital, cefaleia, alterações auditivas tipo tinitus, distúrbios visuais e astenia, alteração do estado mental, epistaxe e hipertensão. A viscosidade elevada também aumenta o risco de tromboses arteriais ou venosas, não sendo infrequente o diagnóstico de poliglobulia após quadros trombóticos. Os eventos trombóticos mais comumente observados são acidentes vasculares encefálicos, infarto agudo do miocárdio, trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar. Tromboses não usuais, como síndrome de Budd-Chiari e trombose de veia porta, também podem ser encontradas, principalmente em portadores de PV.

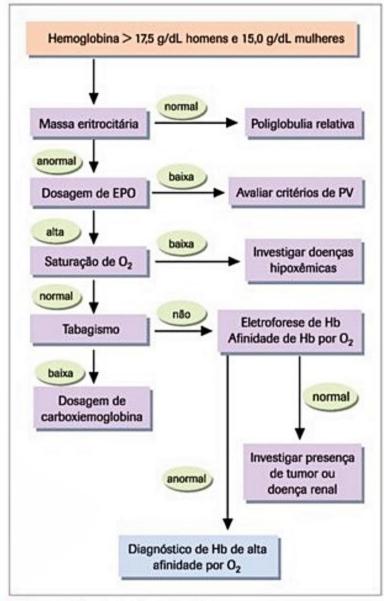
Os sinais clínicos da fase policitêmica incluem pletora facial, cianose de extremidades e, no caso de PV, esplenomegalia. Na PV, dois outros achados são comuns durante a fase policitêmica: eritromelalgia e prurido. A eritromelalgia é caracterizada por eritema, dor e edema em extremidades, principalmente em dígitos. O prurido é generalizado e normalmente ocorre após exposição à água quente, podendo ocorrer em até 60% dos pacientes.

Diagnóstico e prognóstico

Atualmente, pela disponibilidade de exames médicos periódicos, o diagnóstico de poliglobulia é realizado em pacientes assintomáticos em 80% das vezes². Os achados de hemoglobina acima de 17,5 g/dL ou hematócrito acima de 51% em homens e hemoglobina acima de 15 g/dL ou hematócrito acima de 48% em mulheres são indicativos da necessidade de investigação com exames complementares (Figura 1).

O primeiro passo é confirmar se o aumento de hemoglobina ou hematócrito é real (poliglobulia absoluta) ou apenas falsamente aumentado, por causa da diminuição do volume plasmático (poliglobulia relativa). Para isso, é fundamental obter dados de história sobre o uso ou o abuso de diuréticos. Para a confirmação da poliglobulia absoluta, é necessária a avaliação da massa eritrocitária, por meio de exame de radioisotópico com ⁵¹Cr. Na prática, pela baixa disponibilidade deste exame, assume--se que um valor de hemoglobina elevado, 18,5g/dL para homens e 16,5 g/dL para mulheres, represente aumento absoluto da massa eritrocitária⁵.

A investigação de PS deve sempre ser iniciada pela avaliação da saturação de oxigênio arterial em vigília e durante polissonografia se houver suspeita de síndromes de apneia noturna, visto que as causas hipoxêmicas de PS são as mais frequentemente encontradas na prática clínica. No caso de saturação de oxigênio normal, deve-se prosseguir a investigação com a eletroforese de hemoglobina e a mensuração da afinidade por oxigênio da hemoglobina, afastando assim a hemoglobina de alta afinidade por oxigênio. Na ausência de hemoglobina anormal, o passo seguinte é afastar tumores produtores de EPO por meio de ultrassonografia ou tomografia com-



■ Figura 1. Avaliação de poliglobulia.
EPO: eritropoetina sérica; PV: policitemia vera; Hb: hemoglobina².

putadorizada abdominal e pélvica. Em pacientes tabagistas, pode ser necessária a quantificação de carboxiemoglobina.

Para o diagnóstico de PV, a pesquisa da mutação JAK2^{v617} é de extrema importância, pois está presente em 95% dos casos. Cerca de 3% dos pacientes, apresentam uma mutação mais rara localizada no éxon 12 do JAK2. A dosagem de eritropoetina é útil quando há forte suspeita de PV e não é detectada mutação do JAK2 e deve ser avaliada em conjunto com a biópsia de medula óssea. Os critérios diagnósticos de PV foram redefinidos em 2008 pela Organização Mundial da Saúde (Quadro 2).

O prognóstico da PS é variável e depende do diagnóstico de base. No caso da PV, a sobrevida média dos pacientes não tratados é de 18 meses⁵. Os portadores de PV desenvolvem com o tempo sintomas de hiperviscosidade e evoluem com a ocorrência de múltiplas tromboses. Infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, tromboembolismo pulmonar e síndrome de Budd--Chiari são eventos trombóticos comuns e potencialmente fatais.

Quad	ro 2. Critérios diagnósticos da OMS para PV
Critério	s maiores
	oglobina > 18,5 g/dL em homens, > 16,5 g/dL em mulheres ncia de aumento da massa eritrocitária
2 - Muta	ção JAK2 ^{ve13F} ou mutação do éxon 12 JAK2
Critério	s menores
1 - Bióps (panmiel	sia de medula óssea com hipercelularidade das 3 séries ose)
2 - Nível	de eritropoetina baixo ou subnormal
3 - Cres	cimento de colônias eritroides endógenas in vitro
O diagnós	tico de PV é firmado quando estão presentes os dois critérios maiores

ou o primeiro critério maior + 1 critério menor

Uma análise conduzida em portadores de PV acompanhados pelo Serviço de Hematologia do HCFMUSP demonstrou que a incidência global de trombose foi de 5,5/100 pacientes/ano, e a maioria dos eventos trombóticos ocorreu em sítios arteriais. A incidência de eventos trombóticos é sabidamente maior em pacientes acima dos 60 anos de idade e naqueles com história de trombose prévia. Essas observações propiciaram o desenvolvimento de uma estratificação de risco para trombose, que é utilizada para guiar a escolha do tratamento (Quadro 3). Além das complicações trombóticas, de 10 a 30% dos pacientes podem evoluir com mielofibrose secundária em fases avançadas da doença, e em 1,5% dos casos pode ocorrer transformação para leucemia aguda secundária. No Serviço de Hematologia do HCFMUSP, observou-se que o risco de evolução para mielofibrose secundária foi de 24,8% em sete anos do diagnóstico de PV e o de leucemia aguda secundária foi de 5,3%.

Tratamento

Tratamento da poliglobulia secundária

O tratamento da PS visa à correção dos níveis de EPO sérica, com consequente normalização da quantidade de eritrócitos. Para esse fim, o tratamento da doença de base ou das consequências é fundamental. No caso de pneumopatias hipoxêmicas, a administração de oxigenoterapia está indicada em pacientes com hematócrito acima de 51%. No caso de síndromes hipoventilatórias, pode ser necessário o uso de ventilação não invasiva assistida. Nas

Risco de trombose	Características clínicas	Tratamento
Baixo	Idade < 60 anos e ausência de trombose prévia	AAS baixa dose Flebotomia
Alto	Idade ≥ 60 anos ou história de trombose prévia	AAS baixa dose Flebotomia Citorredução

cardiopatias cianogênicas, está indicada a cirurgia reparadora cardíaca. Cirurgia, quimioterapia e radioterapia são possibilidades terapêuticas em portadores de PS de etiologia neoplásica. O tratamento de escolha para as diversas doenças que cursam com PS pode ser encontrado em outros capítulos deste livro.

Em pacientes com PS que desenvolvem sintomas de hiperviscosidade, o tratamento de escolha é a flebotomia, que deve ser realizada em caráter emergencial. A flebotomia, ou sangria terapêutica, consiste na remoção de sangue total do paciente, propiciando diminuição imediata da viscosidade sanguínea. Para a realização, deve ser puncionada uma veia periférica de grosso calibre e, em sistema aberto ou fechado (bolsas para coleta de hemoderivados, disponíveis em bancos de sangue), permitir a perda de até 10% da volemia total estimada. O intuito da flebotomia é reduzir agudamente o hematócrito para abaixo de 51%, para, assim, diminuir a viscosidade sanguínea e melhorar o fluxo sanguíneo na microcirculação. A flebotomia pode ser repetida se for necessário, com o cuidado de manter o paciente euvolêmico. No caso de flebotomias frequentes, pode ser necessária a reposição volêmica com cristaloides. O fluido de reposição mais utilizado é o soro fisiológico (NaCl 0,9%) na proporção de 3 volumes de soro para cada volume de sangue retirado.

Tratamento da policitemia vera

Não existe terapia curativa disponível para a PV. O tratamento tem como objetivos a melhora dos sintomas e a diminuição do risco de trombose, com o menor risco possível de induzir transformação leucêmica. Pacientes tratados adequadamente apresentam longa sobrevida,

com taxas de sobrevida de aproximadamente 80% em 12 anos⁶. No Serviço de Hematologia do HCFMUSP, observou-se a taxa de sobrevida de 78% em sete anos para portadores de PV com tratamento adequado. Várias modalidades terapêuticas estão disponíveis atualmente; a escolha do tratamento deve ser baseada no risco de trombose de cada paciente.

Para pacientes de baixo risco trombótico, a terapia de escolha é a flebotomia seriada, com retirada de no máximo 10% da volemia; deve ser realizada em intervalos periódicos definidos caso a caso, com o intuito de manter o hematócrito abaixo de 45%. Com a repetição periódica do procedimento, inicialmente realizado semanalmente, desenvolver-se-á ferropenia. A deficiência de ferro controla a proliferação anormal de precursores eritroides, visto que o ferro é um elemento necessário para a eritropoese. A flebotomia seriada tem como desvantagens o desconforto das frequentes visitas ao serviço de saúde e o desenvolvimento de hematomas nos locais de punção; além disso, pode apresentar como complicações plaquetose secundária à ferropenia e alterações hemodinâmicas.

A HU é uma droga citostática, inibidora da ribonucleoside difosfatase, cujo mecanismo de ação é a inibição da síntese de DNA das células progenitoras hematopoéticas, apresentando, portanto, efeito mielossupressor. Está indicada para o tratamento de todos os pacientes de alto risco trombótico. O INF é um modificador da resposta biológica de mecanismo de ação desconhecido que apresenta ação mielossupresora. Por não ser um fármaco cistostático e, portanto, não apresentar efeitos adversos como terato e mutagenicidade, pode ser utilizado com segurança em gestantes e pacientes com idade inferior a 45 anos.

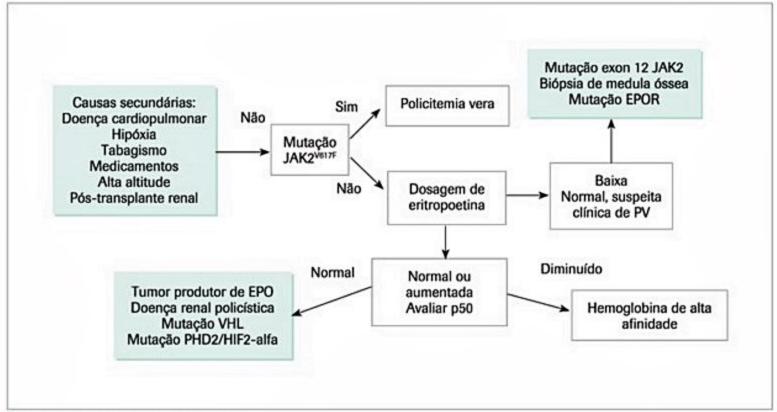


Figura 2. Investigação de poliglobulia.

Em pacientes de alto risco trombótico, a terapia de escolha é sempre a citorredução medicamentosa, associada ou não à flebotomia. A droga mais utilizada nesses casos é a HU, em doses que variam de 500 mg/dia a 3 g/dia, devendo ser titulada individualmente para manter o hematócrito abaixo de 45% nos homens e 43% nas mulheres. A HU é confortável para os pacientes, por causa da apresentação oral, e apresenta poucos efeitos adversos. Outra opção medicamentosa é o INF, utilizado em doses que variam de 3 a 9 um, SC, diariamente, normalmente utilizado em pacientes de alto risco com pobre controle do hematócrito com o uso de HU, e em pacientes de risco intermediário com idade inferior a 45 anos. Apresenta como efeitos adversos sintomas gripe-símiles frequentes nos primeiros meses de tratamento, além de toxicidade hepática, neuropsiquiátrica e tireoidiana; de 15 a 30% dos pacientes não toleram em longo prazo. Em pacientes de alto risco que apresentam expectativa de vida menor do que 10 anos, bussulfano ou fósforo radioativo podem ser cautelosamente considerados. Estão em andamento estudos que avaliam inibidores do JAK2 em pacientes portadores de PV.

O ácido acetilsalicílico em baixas doses (de 100 a 200 mg/dia) é indicado para profilaxia trombótica em todos os portadores de PV. No entanto, deve ser usado com cautela em pacientes com plaquetoses, principalmente acima de 1.500.000/mm³ quando pode ter doença de Von Willebrand adquirida. Em alguns casos, o ácido acetilsalicílico, duas vezes ao dia, pode ser mais eficaz para controle de sintomas vasomotores.

Considerações finais

- A PV é um tumor hematopoético de rara ocorrência.
- Acomete predominantemente indivíduos na quinta e sexta décadas de vida.

- A mutação do JAK2^{V617F} é encontrada em 95% dos pacientes.
- Os sinais e sintomas mais comumente encontrados em portadores de PV são: pletora facial, cianose de extremidades, isquemia digital, cefaleia, alterações auditivas, distúrbios visuais, alteração do estado mental, epistaxe, prurido e hipertensão.
- A PV também aumenta o risco de tromboses arteriais ou venosas, como acidentes vasculares encefálicos, infarto agudo do miocárdio, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar e síndrome de Budd-Chiari.
- Com o tratamento adequado, a expectativa de vida é similar à da população normal.
- Em pacientes de baixo risco trombótico (idade inferior a 60 anos e sem trombose prévia), o tratamento consiste em flebotomias seriadas (sangria terapêutica), com o propósito de manter o hematócrito abaixo de 45%.
- Em pacientes de alto risco trombótico (idade superior a 60 anos ou com trombose prévia), o tratamento consiste de citorredução medicamentosa com hidroxiureia ou interferon.

Referências bibliográficas

- Lee G, Arcasoy M. The clinical and laboratory evaluation of the patient with erythrocytosis. Euro J Int Med. 2015;26:297-302.
- Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, et al. World Health Organization Classification of Tumours – Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC press, 2008.
- Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification ans management. Am J Hamatol. 2015;90:163-73.
- James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to consitutive signalling causes polycythemi vera. Nature. 2005;434:1144-8.
- Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J, Chinn S, Barosi G, Ferrant A, et al. Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults; Expert Panel on Radionuclides of the International Council for Standardization in Haematology. Br J Haematol. 1995;89:748-56.
- Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. Leukemia. 2013;27:1874-81.

Trombocitemia Essencial

Israel Bendit
Camila da Cruz Gouveia Linardi
Luís Fernando Pracchia
Mariana Marchiani
Dalton de Alencar Fischer Chamone

SUMÁRIO

Introdução e definições, 196
Dados epidemiológicos, 196
Etiologia e fisiopatologia, 196
Quadro clínico, 197
Diagnóstico/exames complementares, 198
Tratamento, 199
Considerações finais, 200
Referências bibliográficas, 200

Introdução e definições

A trombocitemia essencial (TE) é uma enfermidade do grupo das doenças clonais mieloproliferativas BCR/ABL negativas. Para o diagnóstico, há necessidade de exclusão de estado de plaquetose reacional e trombocitoses clonais associadas à leucemia mieloide crônica, à mielofibrose com metaplasia mieloide, à policitemia vera (PV) e à síndrome mielodisplásica. Provavelmente, a TE seja a mais prevalente entre as condições que constituem as síndromes mieloproliferativas¹. De acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), a TE é definida como plaquetose persistente, superior a 600.000/mm³, e hiperplasia megacariocitária na medula óssea². Com a introdução de novos marcadores biológicos, têm sido evidenciados estágios prodrômicos da TE, muitas vezes associados a eventos tromboembólicos graves³.

Não existe consenso sobre a expectativa de vida em pacientes com diagnóstico de TE. Enquanto trabalhos recentes demonstram expectativa média de vida de 22,6 anos, não significantemente diferente da população geral, ajustada para idade e sexo³, outros afirmam que ela é significativamente menor do que a população controle¹.

A TE apresenta curso clínico relativamente indolente, caracterizado pela predisposição a eventos trombóticos dependentes da idade e da história prévia de trombose, bem como da ocorrência tardia de transformação em leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásica, PV e mielofibrose com metaplasia mieloide¹.

Dados epidemiológicos

A TE é uma doença pouco frequente. Nos relatos da literatura, a incidência apresenta ampla variação, atribuída aos critérios diagnósticos diferentes empregados em cada trabalho, bem como ao tipo de estudo (populacional ou baseado em pacientes hospitalares). De maneira geral, os trabalhos relativos às incidências das doenças mieloproliferativas crônicas são originários da Europa ocidental e dos Estados Unidos e descrevem a incidência anual da TE variando de 0,59 a 2,53/100 mil habitantes, com prevalência aproximada de 30/100 mil habitantes3. A incidência é duas vezes maior nas mulheres, sendo a idade média ao diagnóstico de 65 a 70 anos3. Comparando-se com as outras doenças que compõem a síndrome mieloproliferativa, a maior frequência da TE em mulheres e em indivíduos em idade jovem explicariam a maior sobrevida global1.

Atualmente, a TE é diagnosticada com mais frequência do que no passado, provavelmente devido ao maior emprego dos contadores automatizados de plaquetas na rotina laboratorial, com aumento do diagnóstico de pacientes assintomáticos.

Etiologia e fisiopatologia

Dois trabalhos realizados com mulheres com diagnóstico de PV e TE, heterozigotas para o gene da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), foram os primeiros a sugerir que essas duas doenças seriam originadas a partir de clones de células-tronco hematopoéticas^{4,5}. Nesses trabalhos, demonstrou-se que, enquanto tecidos não hematopoéticos apresentavam os dois tipos de G6PD (GdB/ GdA), nos eritrócitos, nos granulócitos e nas plaquetas, somente se identificou um tipo. Contudo, atualmente, está bem estabelecido que até 50% dos pacientes parecem não ter hematopoese clonal, quando avaliados por padrões de inativação do cromossomo X. Não se sabe, porém, se isso é reflexo dos métodos laboratoriais empregados ou uma real característica biológica da doença⁶.

Em 2005, cinco publicações descreveram, na maioria dos pacientes com doenças mieloproliferativas com cromossomo Philadelphia (Ph1) negativo, uma mutação adquirida (V617F) no gene da Janus kinase 2 (JAK2), uma das quatro quinases da família Janus, detectável em plaquetas, granulócitos e eritroblastos. As JAK apresentam estrutura peculiar, com domínio quinase na porção C--terminal (JH1), adjacente ao domínio pseudoquinase, cataliticamente inativo (JH2). Esses dois domínios quinases adjacentes, mas com funções opostas, um ativo e outro inativo, originam o nome Janus, o deus romano dos portões e portas (ou inícios e términos)7. As JAK têm ligação com as citocinas sinalizadoras do sistema hematopoético (interleucinas, fatores estimulantes de colônias, interferons, eritropoetina e trombopoetina [TPO]). A maioria dessas citocinas sinalizadoras liga-se a receptores transmembrana, aos quais as JAK estão constitutivamente associadas, o que resulta na transfosforilação e na ativação das moléculas JAK. Essa ativação leva à fosforilação de tirosinas de domínios citoplasmáticos do receptor, gerando agrupamento de sítios para domínios SH2 de transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STAT), e iniciando sequências de sinalização intracelular^{7,8}. Outras vias sinalizadoras são também ativadas por meio do complexo receptor-JAK, como Ras/MAPK e módulos PI3/ Akt/mTOR7.

A mutação na JAK2 substitui uma fenilalanina por uma valina na posição 617 da proteína (V617F). Esse resíduo localiza-se no domínio JH2, ou pseudoquinase, que regula de maneira negativa o domínio quinase, fazendo com que, mesmo independentemente de citocinas, ocorra ativação das vias JAK-STAT, PI3K, proteína-quinase B (AKT), MAPK (proteína-quinase ativada por mitógenos) e ERK (quinase regulada por sinal extracelular), todas elas implicadas na sinalização do receptor de eritropoetina8. Assim, essa mutação produz aumento da atividade de quinase e resposta acentuada à sinalização de citocinas^{7,9}. Vários estudos têm relatado a frequência da mutação da JAK2 na TE, que oscila entre 23 e 64%, na dependência da sensibilidade do método usado para a detecção da mutação e da fonte do DNA7,10. Com isso, a TE pode ser dividida em dois subgrupos: JAK2 positivo e JAK2 negativo, sendo possível que o primeiro deles inclua pacientes positivos para outros marcadores associados com a PV. A base molecular para as TE com a mutação JAK2 negativa ainda é obscura6.

Os pacientes com TE e PV podem cursar com episódios trombóticos ou isquêmicos microvasculares. Estudos que avaliaram marcadores de ativação plaquetária, e mesmo intervenções terapêuticas com ácido acetilsalicílico (AAS), demonstraram que nessas condições há ativação plaquetária e que os processos trombóticos são mediados pelas plaquetas, persistindo essa tendência vaso-oclusiva enquanto a contagem plaquetária estiver acima do limite superior da normalidade (400.000/mm³)¹º. Admite-se que na TE e na PV as plaquetas sejam hiper-reativas e, quando submetidas ao estresse de cisalhamento elevado, presente na microvasculatura (circulação arterial terminal), sejam ativadas espontaneamente, sofrendo o processo de secreção e formando agregados mediados pelo fator von Willebrand (FVW), obstruindo transitoriamente a microcirculação. Na sequência, esses tampões plaquetários desagregam-se e recirculam como plaquetas exauridas¹⁰. Quando há aumento da contagem plaquetária para valores acima de 1.000.000/mm³, o estado pró-trombótico muda para uma tendência hemorrágica espontânea, que decorre da deficiência funcional do FVW, causada pela proteólise dos multímeros de alto peso molecular¹⁰.

A mutação V617F em heterozigose da JAK2 faz com que ocorra aumento, de leve a moderado, da atividade de quinase, suficiente para a mieloproliferação de megacariócitos maiores e maduros, que apresentam maior produção de plaquetas hipersensíveis, complicando com eventos microvasculares mediados por plaquetas 10. A mutação em homozigose, com atividade pronunciada de quinase, associa-se ao quadro clássico de policitemia, com mieloproliferação das três linhagens: eritrocítica, granulocítica e megacariocítica 10.

Quadro clínico

Um número significativo de pacientes com TE (até 36%) é assintomático ao diagnóstico e muitos desses podem permanecer deste modo^{6,11}. Nos casos sintomáticos, o quadro clínico é caracterizado pelas complicações trombo-hemorrágicas^{6,12}. As tromboses, principalmente arteriais, ocorrem em 11 a 25% dos pacientes ao diagnóstico e em 11 a 22% durante a evolução da doença. As manifestações hemorrágicas são observadas em somente 2 a 5% dos pacientes ao diagnóstico e em 1 a 7% durante a evolução. Raramente, as hemorragias representam a causa de óbito na TE, enquanto as tromboses são responsáveis por esse evento em 13 a 27% dos pacientes. Outras manifestações da TE incluem os distúrbios microvasculares (cefaleia, parestesias de extremidades, distúrbios visuais e eritromelalgia) e as perdas gestacionais de primeiro trimestre12. Esplenomegalia é encontrada à palpação em 25 a 48% dos pacientes¹³.

Os eventos de oclusão vascular incluem fenômenos trombóticos maiores, acometendo as circulações coronariana, cerebrovascular e arterial periférica. As tromboses que ocorrem nas grandes artérias representam a principal causa de mortalidade da TE e podem ainda causar importantes complicações neurológicas, cardíacas e arteriais periféricas. As tromboses venosas profundas também representam situações de riscos, considerando a possibilidade de evoluírem com embolia pulmonar ou ocorrerem em território abdominal, levando à trombose de veia porta ou à síndrome de Budd-Chiari11. Essas tromboses abdominais são particularmente comuns nos casos de TE e de PV, ocorrendo em aproximadamente 10% dos pacientes12. Quando os eventos vaso-oclusivos, mediados por plaquetas, acontecem na microcirculação arterial terminal, podem levar à ampla variedade de sintomas, decorrentes da interrupção transitória da circulação. A eritromelalgia é um dos distúrbios microcirculatórios mais característicos na TE, sendo descrita como a sensação de queimação e ulceração nos dedos, frequentemente associada a extremidades quentes, vermelhas ou violáceas e congestas. Esses episódios isquêmicos digitais podem progredir para pequenas áreas limitadas de necrose ou mesmo de gangrena periférica, com pulsos arteriais palpáveis11. São comuns episódios de cefaleia, muitos deles semelhantes à enxaqueca. Outros sintomas neurológicos incluem ataques isquêmicos transitórios típicos ou atípicos, crises convulsivas e episódios de ausência. Observam--se também eventos de diplopia e visão transitoriamente turva11. Segundo alguns autores, a intensidade da plaquetose não parecia ser importante para a ocorrência dos eventos trombóticos6, porém trabalhos mais recentes mostram essa correlação 10. Outros fatores de risco para trombose são idade superior a 60 anos e/ou passado de evento trombótico ou hemorrágico, além de tabagismo, hiperlipemia, diabete melito e hipertensão arterial6. Anticorpos antifosfolípides, principalmente da classe IgM, hematopoese monoclonal, biópsia de medula óssea com características atípicas, redução das concentrações de eritropoetina e heterozigose para o fator V Leiden também são considerados fatores de risco para a trombose⁶.

As manifestações hemorrágicas são limitadas aos sangramentos cutâneos, raramente com petéquias, e mucosas (epistaxe, gengivorragia, melena e hematêmese). Podem ocorrer sangramentos após traumatismos e cirurgias. Os sangramentos raramente são observados durante o curso da doença quando são aplicadas medidas preventivas adequadas. As hemorragias são primariamente observadas nos pacientes com contagens plaquetárias mais elevadas.

A concomitância de TE e a gestação produz riscos limitados à mãe, que passa a apresentar aumento do risco trombótico (superior ao de uma gestação normal) e pequena possibilidade de sangramentos, exceto no caso de doença de von Willebrand adquirida. Frequentemente, observa-se redução da contagem plaquetária a partir do primeiro trimestre gestacional. Por sua vez, o feto tem maiores riscos, já que se observam perdas gestacionais no primeiro trimestre, perda gestacional tardia, retardo do crescimento intrauterino, parto prematuro e placenta prévia. Admite-se que a fisiopatologia dessas complicações gestacionais seja baseada nos microinfartos placentários, decorrentes da plaquetose e da maior ativação das plaquetas¹¹.

Em uma proporção dos pacientes, a TE se transforma em mielofibrose ou leucemia mieloide aguda e, em número menor, em uma condição semelhante à PV⁶. É relatado que o risco de conversão para mielofibrose, em 10 anos de acompanhamento, varia entre 8,3 e 10%¹⁴⁻¹⁶. Observa-se a transformação para leucemia aguda em 1,3 a 13,1% dos pacientes após período de acompanhamento de 10 anos^{15,17-21}. Essa transformação para leucemia mieloide aguda pode ser atribuída não somente ao curso natural da doença, mas também ao tratamento administrado. Existem poucos trabalhos que acompanharam uma população superior a cem pacientes por período prolongado, visando a esclarecer essa questão. Somente um deles²⁰ mostrou a correlação entre o uso de hidroxiureia

e a evolução para leucemia mieloide aguda, enquanto dois^{21,22} mostraram a necessidade do uso da hidroxiureia associado a outros agentes quimioterápicos para o desenvolvimento da leucemia aguda; já outros não mostraram a correlação entre o uso de quimioterápicos e a evolução para leucemia mieloide aguda^{1,23-26}. Da mesma maneira, enquanto alguns trabalhos relataram maior risco de transformação em leucemia mieloide aguda naqueles pacientes que evoluíram para mielofibrose¹⁵, outros relataram que a maior parte das leucemias evoluiu diretamente da fase de trombocitemia essencial²³.

Diagnóstico/exames complementares

Devido à ausência de um marcador molecular característico para a TE, o diagnóstico é feito somente após a exclusão de outras condições clínicas que podem cursar com trombocitose. Os critérios diagnósticos mais empregados são os propostos pela OMS27 (Quadro 1). Além desses fatores, deve-se considerar como fator diagnóstico também mutações no receptor de trombopoetina (MPL), já que os precursores de megacariócitos são hipersensíveis à TPO. Neste caso, aproximadamente 35% dos pacientes com TE apresentam positividade para JAK2V617F e aproximadamente 5 a 10% apresentam mutações em MPL28. Em relação às características histológicas, tem-se aumento da linhagem megacariocítica, com alta quantidade de megacariócitos hiperlobulados e maduros. Não há aumento significativo de eritropoiese ou da linhagem granulocítica-neutrofilica e não há aumento das fibras reticulínicas.

Considerando-se como limite superior da normalidade da contagem plaquetária o valor de 400 mil/mm³, todo indivíduo com resultados maiores do que este deverá ser investigado quanto à causa dessa situação. Inicialmente, deve ser avaliada a possibilidade de trombocitose reacional ou reativa. Os resultados de exames realizados anteriormente podem auxiliar a determinar o tempo de trombocitose. A análise do esfregaço do sangue periférico mostrando microcitose (anemia ferropriva) ou corpúsculos de Howell-Jolly (asplenia cirúrgica ou funcional) sugere uma condição reacional. Exames laboratoriais adicionais incluem os marcadores de atividade inflamatória (proteína C reativa) e quantificação da ferritina. Valores normais de ferritina excluem anemia por deficiência de ferro, enquanto aumento dos marcadores inflamatórios (proteína C reativa) sugere processo neo-

Quadro 1. Critérios diagnósticos de trombocitemia essencial (TE) pela Organização Mundial da Saúde (OMS)

Critérios maiores

Contagem plaquetária mantida > 450.000/mm3

Aumento de megacariócitos e ausência de precursores eritroides e elementos da série granulocítica na medula óssea

Mutação V617F de JAK2 ou mutações em MPL

Ausência de critérios para outras neoplasias mieloproliferativas

plásico ou inflamatório subjacente. Contudo, a demonstração de baixos valores de ferritina e o aumento da atividade inflamatória (proteína C reativa) não excluem a possibilidade de TE¹².

O estudo da medula óssea é realizado quando a história e os exames laboratoriais anteriormente mencionados não sugerirem trombocitose reacional ou reativa. A avaliação medular vai não somente confirmar o diagnóstico de TE, mas também excluir outras causas de trombocitemia clonal, como leucemia mieloide crônica, síndrome mielodisplásica ou fase celular de metaplasia mieloide agnogênica12. Além da avaliação morfológica da medula óssea, deve-se proceder à obtenção de material para a pesquisa da translocação BCR/ABL, visando a excluir leucemia mieloide crônica, e da mutação JAK2V617F, a fim de complementar o diagnóstico de TE ou de outra doença mieloproliferativa¹². Embora a mutação da JAK2 não faça a distinção entre as diferentes doenças mieloproliferativas, torna menos provável a síndrome mielodisplásica e, quando em homozigose, faz com que seja mais provável o diagnóstico de PV12. O diagnóstico de fase celular de metaplasia mieloide agnogênica será sugerido pelo quadro leucoeritroblástico no sangue periférico ou pelo aumento da desidrogenase lática¹².

Tratamento

A abordagem terapêutica da TE baseia-se no conceito de estratificação de risco para eventos vaso-oclusivos e hemorrágicos. Isso porque a TE é uma condição associada à baixa mortalidade, mas à elevada morbidade trombótica e hemorrágica, e, até o momento, não há droga capaz de curar a alteração de base da TE ou de impedir a evolução clonal. Como mostra o Quadro 2, são descritos três níveis de risco: alto risco, risco intermediário e baixo risco²⁹.

Aparentemente, existe consenso quanto ao tratamento dos pacientes estratificados como de risco elevado, mas observa-se falta de homogeneidade nos grupos de riscos baixo e intermediário (Quadro 3)^{6,30,31}.

As principais drogas citorredutoras empregadas no tratamento da TE são hidroxiureia (hidroxicarbamida), anagrelida e interferon.

A eficácia da hidroxiureia em controlar a contagem plaquetária em pacientes com TE de risco elevado tem

Quadro 2. Estratificação de risco para tratamento de pacientes com trombocitemia essencial (TE) Alto risco Risco intermediário Baixo risco Idade > 60 anos Idade > 40 e < 60 anos Idade < 40 anos Episódios de Riscos cardiovasculares Sem eventos (fumo, dislipidemia, trombóticos e sangramento ou eventos trombóticos hipertensão) fatores de risco Contagem de Contagem de plaquetas Contagem de < 1.500 x 10°/L plaquetas > 1.500 x plaquetas 10°/L < 1.500 x 10°/L

Quadro 3. Tratamento proposto para os pacientes com diagnóstico de trombocitemia essencial (TE) de acordo com a estratificação de risco

MRC PT 1	Sociedade Italiana de Hematologia	Elliott e Tefferi
Risco baixo: ácido acetilsalicílico	Risco baixo: sem tratamento citorredutor	Risco baixo: sem tratamento
Risco intermediário: ácido acetilsalicílico ou hidroxiureia + ácido acetilsalicílico	Risco intermediário: sem consenso quanto ao tratamento	Risco intermediário: ácido acetilsalicílico + sem consenso
Risco elevado: hidroxiureia + ácido acetilsalicílico, para a maioria dos pacientes	Risco elevado: hidroxiureia se > 60 anos ou entre 40 e 60 anos e evento trombótico maior com ácido acetilsalicílico	Risco elevado: hidroxiureia, se > 40 anos
	Anagrelida ou interferon, se idade < 40 anos ou entre 40 e 60 anos, sem evento trombótico maior	Hidroxiureia ou interferon, se idade < 40 anos

sido documentada em alguns trabalhos, além de ainda promover proteção antitrombótica11,32. Geralmente, o tratamento com hidroxiureia não cursa com manifestações tóxicas agudas, as mais importantes são as citopenias dose-dependentes e, menos frequentemente, as úlceras orais ou de pernas e outras lesões dermatológicas. Como estas são observadas, em geral, após meses ou anos de tratamento, admite-se que sejam dependentes da dose total recebida de hidroxiureia11. O aspecto mais controverso do tratamento com a hidroxiureia é o potencial leucemogênico. Até o momento, não existem trabalhos com poder estatístico suficiente para comprovar ou afastar essa possibilidade. Aparentemente, os maiores fatores de risco associados ao desenvolvimento de leucemia aguda são: idade superior a 60 anos e emprego de múltiplos agentes citotóxicos6. Um estudo recente mostrou que a evolução para leucemia aguda estaria associada à anemia e à contagem plaquetária superior a 1 milhão/mm³, demonstrando que essa evolução seria mais dependente da biologia intrínseca da doença do que do tipo e do número de drogas citorredutoras empregadas no tratamento²³.

Anagrelida é uma droga desenvolvida como um inibidor da agregação plaquetária por ter propriedades inibitórias da fosfodiesterase. No entanto, posteriormente, foi observado que causava redução da contagem plaquetária em doses menores do que as necessárias para ter ação antiagregante³¹. É suposto que, por reduzir o tamanho e a ploidia dos megacariócitos medulares sem modificar o seu número, a anagrelida reduza a contagem plaquetária sem modificar o número de glóbulos brancos e a taxa de hemoglobina¹¹. O uso por 7 anos desse fármaco em pacientes com TE não apresentou evidências de maior risco leucemogênico. Os efeitos colaterais mais importantes foram palpitações, cefaleia, edema não cardiogênico e insuficiência cardíaca congestiva. Recentemente, foram descritos pacientes com cardiomiopatia induzida pela anagrelida⁶. Embora o uso tenha também mostrado diminuição da frequência de eventos trombóticos, em relação à hidroxiureia essa redução foi menor^{11,31}.

Vários estudos já demonstraram a eficácia do interferon-alfa em reduzir a contagem plaquetária e essa é a droga de escolha para mulheres com TE de alto risco com intenção de engravidar⁶. Existem poucos trabalhos comparando o interferon-alfa com a hidroxiureia ou mesmo com a anagrelida. Além disso, não estão disponíveis os resultados referentes à redução do risco trombótico¹¹.

Considerações finais

- A TE é uma doença mieloproliferativa BCR/ABL negativa.
- A incidência anual da TE varia de 0,59 a 2,53/100.000 habitantes, com prevalência aproximada de 30/100.000 habitantes, duas vezes mais comum em mulheres.
- A TE tem curso clínico relativamente indolente, caracterizado pela predisposição a eventos trombóticos, bem como pela ocorrência tardia de transformação em leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásica, PV e mielofibrose com metaplasia mieloide.
- O diagnóstico de TE é feito após serem afastadas as causas de trombocitose reacional (processo inflamatório ou neoplásico, sangramento agudo, esplenectomia e ferropenia), leucemia mieloide aguda e outras doenças mieloproliferativas crônicas BCR/ABL negativas (PV e mielofibrose).
 - JAK2^{V617F} e mutações em MPL são diagnósticos.
- A abordagem terapêutica da TE baseia-se no conceito de estratificação de risco para eventos vaso-oclusivos e hemorrágicos.
- As drogas habitualmente utilizadas para o tratamento da TE são: hidroxiureia, anagrelide e interferonalfa.

Referências bibliográficas

- Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complications rates, and prognostic factors. Mayo Clin Proc. 2006;81:159-66.
- Thiele J, Kvasnicka HM. A critical reappraisal of the WHO classification of the chronic myeloproliferative disorders. Leuk Lymphoma. 2006;47:381-96.
- Johansson P. Epidemiology of the myeloproliferative disorders policitemia vera and essencial thrombocythemia. Semin Thromb Hemost. 2006;171-3.
- Adamson JW, Fialkow PJ, Murphy S, Prehal JF, Steinmann L. Polycythemia vera: stem-cell and probable clonal origin of the disease. N Engl J Med. 1976;295:913-6.
- Fialkow PJ, Faguet GB, Jacobson RJ, Vaidya K, Murphy S. Evidence that essential thrombocythemia is a clonal disorder with origin in a multipotent stem cell. Blood. 1981;58:916-9.
- Harrison CN. Essential thrombocythaemia: challenges and evidence-based management. Brit J Haematol. 2005;130:153-65.
- Khwaja A. The role of janus kinases in haemopoiesis and haematological malignancy. Br J Haematol. 2006;134:366-84.
- Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. N Engl J Med. 2006;355:2452-66.

- Villeval JL, James C, Pisani DF, Casadevall N, Vainchenker W. New insights into the pathogenesis of JAK2 V617F: positive myeloproliferative disorders and consequences for the management of patients. Semin Thromb Hemost. 2006;32:341-51.
- Michiels JJ, Berneman Z, Schriyens W, Finazzi G, Budde U, van Vliet HHDM. The paradox of platelet activation and impaired function: platelet-von Willebrand factor interations, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythemia and polycythemia vera. Semin Thromb Hemost. 2006;32:589-604.
- 11. Brière JB. Essential thrombocythemia. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:3.
- Tefferi A. Essential thrombocythemia: scientific advances and current practice. Curr Opin Hematol. 2005; 3:93-8.
- Tefferi A. Risk-based management in essential thrombocythemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 1999;172-7.
- Cervantes F, Alvarez-Larran A, Talam C, Gomez M, Montserrat E. Myelofibrosis with myeloid metaplasia following essential thrombocythemia: actuarial probability, presenting characteristics and evolution in a series of 195 patients. Br J Haematol. 2002;118:786-90.
- Chim CS, Kwong YL, Lie AKW, Ma SK, Chan CC, Wong LG, et al. Long-term outcome of 231 patients with essential thrombocythemia. Arch Intern Med. 2005;165:2651-8.
- Georgii A, Buesche G, Kreft A. The histopathology of chronic myeloproliferative diseases. Baillieres Clin Haematol. 1998;11:721-49.
- Murphy S, Peterson P, Iland H, Laszlo J. Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemia transition by treatment. Semin Hematol. 1997;34:29-39.
- Jensen MK, de Nully Brown P, Nielsen OJ, Hassenbach HC. Incidence, clinical features and outcome of essential thrombocythemia in a well defined geographical area. Eur J Haematol. 2000 65:132-9.
- Tefferi A, Fonseca R, Pereira DL, Hoagland HC. A long-term retrospective study of young women with essential thrombocythemia. Mayo Clin Proc. 2001;76:22-8.
- Sterkers Y, Preudhoemme C, Lai JL. Acute myeloid leukemia and myelodyspalastic syndromes following thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. Blood. 1998:91:616-622.
- Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Barbui T. Second malignancies in patients with essential thrombocythemia treated with busulphan and hydroxyurea: longterm follow-up of a randomized clinical trial. Br J Haematol. 2000;110:557-83.
- Dan K, Yamada T, Kimura Y, Usui N, Okamoto S, Sugihara T. Clinical featuresof
 polycythemia vera and essential thrombocythemia in Japan: retrospective analysis of a nationwide survey by the Japanese elderly leukemia and lymphoma study
 group. Int J Hematol. 2006;83:443-9.
- Gangat N, Wolanskyj AP, McClure RF, Li C-Y, Schwager S, Wu W, Tefferi A. Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocythemia: a single institutional study of 605 patients. Leukemia. 2007;21:270-6.
- Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, Malabarba L, Bertazzoni P, Valentini M. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. Am J Med. 2004;117:755-61.
- Kiladjian JJ, Rain JD, Bernard JF, Briere J, Chomienne C, Fenaux P. Long-term incidence of hematological evolution in three French prospective studies of hydroxyurea and pipobroman in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Semin Thromb Haemost. 2006;32:417-21.
- Lengfelder E, Hochhaus A, kronawitter U, Hoche D, Queisser W, Jahn-Eder M. Should a platelet limit of 600 x 10(9)/l be used as a diagnostic criterion in essential thrombocythemia? An analysis of the natural course including early stages. Br J Haematol. 1998;100:15-23.
- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Heatlh Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009;114:937-51.
- Giordon F, Bonicelli G, Schaeffer C, Mounier M, Carillo S, Lafon I, et al. Significant increase in the apparent incidence of essential thrombocytemia related to the new WHO diagnostic criteria: a population-based study. Haematologica. 2009;94(6):865-9.
- Bittencourt RI, Vassallo J, Chaffaille L, Xavier SG, Pagnano KB, Nascimento AC, et al. Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. Rev Bras Hematol Hemoter. 2012;34(2):140-9.
- Barbui T, Barosi G, Grossi A, Gugliotta L, Liberato LN, Marchetti M, et al. Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Haematologica. 2004;89:215-32.
- Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. Br J Haematol. 2004;128:275-90.
- Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, Bareford D, Wilkins BS, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. N Engl J Med. 2005;353:33-45.

Camila da Cruz Gouveia Linardi Luís Fernando Pracchia Fernanda Salles Seguro Israel Bendit Dalton de Alencar Fischer Chamone

SUMÁRIO

Definição, 201

Epidemiologia, 201

Fisiopatologia, 201

Quadro clínico, 202

Alterações histológicas e laboratoriais, 202

Estágio pré-fibrótico, 202

Estágio fibrótico, 202

Diagnóstico, 203

Diagnóstico diferencial, 203

Prognóstico, 204

Tratamento, 204

Tratamento medicamentoso, 204

Tratamento da anemia, 204

Tratamento da esplenomegalia, 205

Transplante de medula óssea, 205

Considerações finais, 205

Referências bibliográficas, 206

Definição

A metaplasia mieloide agnogênica com mielofibrose ou mielofibrose primária (MF) é uma doença clonal da célula-tronco hematopoética, caracterizada por aumento da proliferação das células da linhagem mieloide com maturação preservada, fibrose progressiva da medula óssea (MO) e esplenomegalia com hematopoese extramedular (metaplasia mieloide). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a MF é classificada como uma neoplasia mieloproliferativa crônica. Esse grupo de doenças inclui leucemia mieloide crônica (LMC), policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (TE), leucemia neutrofilica crônica, leucemia eosinofilica crônica/síndrome hipereosinofilica e doenças mieloproliferativas não classificáveis¹.

Epidemiologia

A incidência estimada da MF é de 0,3 a 1,5/100.000 indivíduos por ano. A MF ocorre predominantemente na sexta década de vida, e a incidência é semelhante entre homens e mulheres^{2,3}.

A mielofibrose secundária (sMF) pode ocorrer em 25 a 50% dos pacientes portadores de PV e em 2 a 3% dos pacientes portadores de TE⁴⁻⁶.

Não existem dados sobre a incidência de MF no Brasil. No Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), foram avaliados 40 pacientes portadores de MF acompanhados de 1992 a 2007. A mediana de idade desse grupo foi de 62 anos, sendo 58% dos pacientes do sexo masculino.

Fisiopatologia

- Clonalidade: a hematopoese normal é policional e capaz de diferenciação mieloide e linfoide. No entanto, a hematopoese em pacientes com doença mieloproliferativa crônica, inclusive aqueles com MF, é monoclonal, sendo decorrente de um clone tumoral que mantém a capacidade de se diferenciar em células maduras e funcionais. A célula originária do clone maligno é a célula-tronco hematopoética⁷, que leva à proliferação de precursores anormais na MO com capacidade de crescimento independente de citocinas e hipersensíveis aos diversos fatores de crescimento.
- Fibrose medular: a causa da excessiva fibrose na MO não está clara. Plaquetas, megacariócitos e monócitos clonais secretam citocinas, como TGF-beta, bFGF, EGF e PDGF, que provavelmente resultam em proliferação de fibroblastos não clonais e desregulação da formação da matriz extracelular. Um estudo recente8 mostrou que neutrófilos e eosinófilos de pacientes com MF têm elevada emperipolese através dos megacariócitos. Uma vez dentro dos megacariócitos, os neutrófilos liberam enzimas proteolíticas, resultando na morte de ambas as células, com consequente liberação de TGF-beta e PDGF dos alfa-grânulos dos megacariócitos. O PDGF estimula a proliferação de fibroblastos, células musculares lisas e mesenquimais. O TGF-beta eleva os níveis de fibronectina e colágenos dos tipos I, III e IV, assim como a expressão de condroitina, dermatan sulfato e proteoglicanos. Além disso, o TGF-beta diminui a síntese de várias enzimas colagenase-símiles que degradam a matriz extracelular9.

- Neo-angiogênese: ocorre como resultado da produção e liberação de fatores angiogênicos e é uma característica importante da MF. Um número de fatores de crescimento angiogênicos como bFGF e VEGF é o provável causador desse processo¹⁰⁻¹².
- Localização anormal de células-tronco hematopoéticas: a MF é caracterizada por aumento das células CD34+ na circulação. O CD34 é um marcador fenotípico de células-tronco e progenitoras hematopoéticas e é expresso em 1 a 3% das células da MO e em 0,05% das células do sangue periférico (SP). Estudos mostraram que na MF enzimas proteolíticas, como elastase de neutrófilos e metaloproteinase, levam à clivagem de moléculas de adesão com consequente mobilização de células CD34+ para o SP^{13,14}.
- Hematopoese extramedular: a origem da hematopoese extramedular na MF não está clara. Aparentemente, ocorre ativação de células-tronco dormentes no baço e no figado desde a vida fetal. Na MF, parece ocorrer uma reversão da atividade hematopoética, resultando na expansão da hematopoese na cavidade central da medula e extensão dessa hematopoese para sítios extramedulares (metaplasia mieloide).

Quadro clínico

Aproximadamente 30% dos pacientes com MF são assintomáticos à apresentação, e o diagnóstico é sugerido por achados anormais no SP ou por esplenomegalia encontrada incidentalmente.

Nos demais casos, pode haver sintomas decorrentes de um estado hipercatabólico, como febre, emagrecimento e sudorese. São também comuns os sintomas relacionados à falência medular, como hemorragias, infecções e intolerância aos esforços, que resulta da anemia. Gota e cálculo renal podem também ocorrer por causa da hiperuricemia, que é secundária à taxa elevada de proliferação celular.

A esplenomegalia está presente em 90% dos pacientes, enquanto a hepatomegalia ocorre em 50%. No entanto, na fase pré-fibrótica da MF, em que ocorre predomínio da proliferação mieloide na MO sem que haja ainda fibrose, somente 15% dos casos apresentam esplenomegalia.

Durante a evolução da doença, os pacientes tendem a apresentar complicações secundárias à pancitopenia, como sangramentos e infecções, além de hipertensão portal secundária ao fluxo esplenoportal aumentado, que pode ocorrer em aproximadamente 17% dos pacientes. A hemossiderose secundária é frequente em pacientes com alta necessidade transfusional, levando ao aparecimento de insuficiência cardíaca e arritmias. Transformação para leucemia aguda secundária pode ocorrer em uma porcentagem variável dos casos.

A análise de 40 pacientes portadores de MF do Serviço de Hematologia do HCFMUSP mostrou que todos os pacientes tinham esplenomegalia no momento do diagnóstico, e sintomas constitucionais como febre, sudorese e emagrecimento foram observados em 60% dos casos.

Alterações histológicas e laboratoriais

A MF é caracterizada por leucocitose com desvio à esquerda, presença de precursores eritroides no SP (presença de eritroblastos no sangue periférico), poiquilocitose da série vermelha, com presença de eritrócitos em forma de lágrima no esfregaço sanguíneo, graus variados de fibrose com hiperplasia megacariocítica atípica na MO e ausência do cromossomo Philadelphia no cariótipo de MO ou do gene híbrido BCR/ABL. Os achados ao diagnóstico podem ser muito variáveis, o que dependerá do estágio da MF em que se encontra o paciente². O estágio pré-fibrótico, também conhecido como fase celular, ocorre em 20 a 25% dos casos de MF, enquanto o estágio fibrótico está presente em 70 a 80%.

Estágio pré-fibrótico

Nesse estágio, os achados laboratoriais são característicos de doença mieloproliferativa crônica e podem incluir anemia leve, leucocitose leve a moderada e plaquetose. Dacriócitos, plaquetas atípicas e megacariócitos circulantes podem estar presentes em pequeno número. É possível que haja também eosinofilia e basofilia. A MO é usualmente hipercelular. Existe uma proliferação granulocítica com importante desvio à esquerda. A proliferação megacariocítica é caracterizada por crescimento anormal e localização paratrabecular. Os megacariócitos apresentam morfologia atípica, com elementos imaturos presentes que podem ser gigantes ou micromegacariócitos atípicos. A fibrose reticulínica é mínima ou ausente.

Estágio fibrótico

Nesse estágio, a fibrose vai progressivamente levando à insuficiência da MO. Podem-se observar anemia importante e contagens granulocítica e plaquetária reduzidas, normais ou aumentadas. A reação leucoeritroblástica é proeminente, com presença de precursores granulocíticos e eritrocíticos na circulação, além de hemácias em forma de lágrima. A presença de 10 a 19% de blastos no SP ou na MO define a MF de fase acelerada, e a presença de pelo menos 20% de blastos define a transformação para leucemia secundária. A MO é usualmente normo a hipocelular. Há fibrose reticulínica progressiva e perda progressiva dos elementos hematopoéticos, resultando na presença de somente alguns agregados de megacariócitos atípicos no meio da fibrose reticulínica ou de colágeno. Um aumento no número de capilares sinusoides com hematopoese intrassinusoidal também é característico.

Outras anormalidades podem ser encontradas em SP dos portadores de MF. O número de células CD34+ no SP de pacientes portadores de MF está aumentado até 360 vezes mais do que o normal e de 18 a 30 vezes mais do que em pacientes com outras doenças mieloproliferativas Ph-negativas¹⁵. Apesar de um número aumentado de células CD34+ no SP ser específico para MF, esse dado

não é muito sensível, pois existem pacientes com MF que não apresentam essa característica¹⁶. Além disso, ocorre a presença de células progenitoras endoteliais na circulação. Essas células expressam CD34, CD133 e VEGFR2 e podem ser detectadas no SP de cerca de 50% dos pacientes portadores de MF¹⁷.

Anormalidades cromossômicas são detectadas em aproximadamente metade dos pacientes com MF, mas nenhuma alteração específica foi identificada. As anormalidades cromossômicas mais comuns incluem del(13) (q13;q22), del(20)(q11;q13), trissomia parcial do 1q e trissomia do 8. Anormalidades dos cromossomos 7, 9 e 12 também são encontradas. Um estudo recente sugere que del(6)t(1;6)(q21-23;p21.3) é específico da MF¹⁸.

Deleções que afetam os cromossomos 5 e 7 podem ocorrer, mas é possível que estejam associadas ao uso prévio de agentes citotóxicos. No momento da transformação leucêmica, 90% dos pacientes terão alterações cromossômicas¹⁹.

A análise citogenética de 31 pacientes do HCFMUSP mostrou alterações citogenéticas em 29% dos casos.

Em 2005, vários grupos publicaram a descoberta da mutação JAK2V617F, que trouxe um grande avanço no diagnóstico das neoplasias mieloproliferativas. O gene Janus Kinase 2 (JAK 2) é uma tirosina-quinase citoplasmática com um papel importante na transdução de sinal de múltiplos receptores de fatores de crescimento hematopoéticos. Ela é ativada por receptores de citocinas, por transfosforilação, e então fosforila resíduos críticos de tirosina de receptores que se ligam a proteínas STAT (que ativam a transcrição gênica). A troca de uma valina na posição 617 por uma feninalanina leva a um aumento da atividade quinase do gene JAK 2, e essa mutação foi identificada em uma parcela dos pacientes portadores de doenças mieloproliferativas BCR/ABL negativas. A taxa de detecção respectiva para JAK 2V617F, em frações celulares de granulócitos, varia de 65 a 97%, de 32 a 57% e de 43 a 50% em pacientes portadores de PV, TE e MF, respectivamente²⁰. Essa variabilidade é resultado de diferentes técnicas que foram empregadas na detecção dessa alteração genética. Em 2013, mutações somáticas da caltireticulina (CALR), que incluíam deleções ou inserções no gene, foram descritas em 20 a 25% dos pacientes portadores de mielofibrose e trombocitemia essencial, todos negativos para a mutação JAK2V617F. Também é descrita a mutação W515

medular, proliferação granulocítica e diminuição da eritropoese (p. ex: mielofibrose pré-fibrótica).

do gene MPL, receptor da trombopoetina, presente em 5% dos pacientes^{21,22}.

Diagnóstico

Os critérios diagnósticos para mielofibrose primária foram atualizados pela OMS em 2008¹. Nesta última classificação, já foi incorporada como critério maior e obrigatório a presença de um marcador de clonalidade (Quadro 1). As mutações JAK2^{V617F}, MPL^{W515} ou CALR estão presentes em mais de 90% dos pacientes portadores de mielofibrose.

Diagnóstico diferencial

Durante o estágio pré-fibrótico, distinguir MF de PV ou TE pode ser difícil. Doenças neoplásicas e inflamatórias associadas à fibrose da MO também precisam ser diferenciadas de MF.

Até 40% dos pacientes com LMC podem ter fibrose na MO e hiperplasia megacariocítica como na MF, no entanto, na LMC os megacariócitos são hipolobulados. É fácil fazer a distinção entre essas duas doenças pela presença do cromossomo Ph e do gene híbrido BCR/ABL na LMC.

O diagnóstico diferencial entre MF pré-fibrótica e TE muitas vezes não é fácil. Na TE, os megacariócitos têm núcleos hiperlobulados e citoplasma maduro. Os megacariócitos pleomórficos, bizarros e atípicos da MF não são vistos frequentemente na TE.

A PV é mais fácil de ser diferenciada da MF, pois nesta última não há elevação dos níveis de hemoglobina. No entanto, quando a PV é acompanhada por deficiência de ferro, os níveis de Hb do paciente podem estar baixos, levando à possível confusão diagnóstica. Quando a PV evolui para mielofibrose pós-policitêmica, a distinção entre ela e a MF pode ser impossível.

Fibrose de graus variados pode ser encontrada na leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) e em síndromes mielodisplásicas (SMD). A presença de mielodisplasia e monocitose na MO e no SP sugere o diagnóstico de LMMC ou SMD, embora aproximadamente 15 a 20% desses pacientes possam apresentar aumento no número de fibras reticulínicas na MO.

Critérios maiores	Critérios menores
Proliferação de megacariócitos com elementos atípicos com reticulogênese e/ou fibrose	Leucoeritroblastose
2. Não ter critérios pela OMS para LMC, PV, SMD ou outra neoplasia mieloide	2. Aumento de DHL
3. Presença da mutação JAKZ ^{NIUF} ou outro marcador de clonalidade ou não evidência de fibrose medular reacional	3. Anemia
	Esplenomegalia palpável

A panmielose aguda com mielofibrose, também conhecida como mielofibrose aguda, é uma forma rara de leucemia mieloide aguda caracterizada por fibrose da MO e proliferação aguda panmieloide. O SP mostra pancitopenia com blastos circulantes, com ausência ou mínima esplenomegalia. Os megacariócitos, em geral, apresentam núcleos hipolobados. O número de blastos na MO ou no SP é superior a 20%.

Prognóstico

A mediana de sobrevida para pacientes com MF é aproximadamente 3,5 a 5,5 anos do diagnóstico, com variação de 1 a 30 anos. As principais causas de morte são infecção, hemorragia, falência cardíaca, trombose, transformação para leucemia aguda e complicações pós-esplenectomia. A incidência de transformação leucêmica ocorre em aproximadamente 5 a 30% dos pacientes nos primeiros dez anos de doença².

Em 2009, foi publicado pelo International Working Group for MPN Research and Treatment o IPSS (International Prognostic Scoring System)23 uma ferramenta para avaliação do prognóstico dos pacientes portadores de mielofibrose. Cinco variáveis independentes conferiam pior sobrevida: idade > 65 anos, hemoglobina < 10 g/dL, leucócitos > 25 × 10⁹/L, blastos circulantes ≥ 1% e presença de sintomas constitucionais. A presença de 0, 1, 2 e ≥ 3 fatores definem doença de baixo, intermediário 1, intermediário 2 e alto risco. As medianas de sobrevida variam de 11,3 anos para os pacientes de baixo risco até 2,3 anos para alto risco. O DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System)²⁴ adotou as mesmas variáveis do IPSS, porém pode ser utilizado para avaliação dos pacientes durante o tratamento e não apenas ao diagnóstico. Esse sistema atribui 2 pontos para a hemoglobina <</p> 10 g/dL e posteriormente foi modificado para DIPSS--plus, que incorporou mais dois fatores de risco: cariótipo desfavorável e necessidade de transfusão de hemácias (Quadro 2)25.

Recentemente, foram identificadas mutações de subclones em genes como ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1 e IDH2 que estão relacionados a risco aumentado de progressão para leucemia aguda e morte precoce^{26,27}.

Tratamento

Tratamento medicamentoso

Nenhum tratamento medicamentoso é curativo ou aumenta a sobrevida dos pacientes portadores de MF. O objetivo do tratamento é diminuir os sintomas decorrentes da MF, como febre, sudorese, desconforto decorrente de esplenomegalia e de anemia, melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes. Portanto, em pacientes assintomáticos, deve-se ter uma conduta expectante. Nesse caso, a instituição de tratamento medicamentoso é adiada até o aparecimento de sintomas.

A terapia com agentes citorredutores tem papel importante no manejo de pacientes com MF, especialmente na fase proliferativa. Sinais periféricos de mieloproliferação excessiva, como trombocitose e leucocitose, hematopoese extramedular e esplenomegalia sintomática, são as principais indicações para tratamento com agentes quimioterápicos. O agente mais utilizado é a hidroxiureia, que pode controlar hepatoesplenomegalia sintomática, reduzir sintomas constitucionais e diminuir a trombocitose. Outras drogas como bussulfano e melfalano em baixas doses podem ser usadas, mas levam a citopenias prolongadas. O possível potencial carcinogênico desses agentes quimioterápicos se torna uma questão importante em pacientes jovens (com idade inferior a 45 anos). Nesses casos, o uso do interferon-alfa é uma alternativa.

Tratamento da anemia

Por muito tempo os andrógenos foram considerados a terapia de escolha para a anemia da MF. No entanto, os resultados com o uso de medicações como nandrolona, fluoximesterolona e oximetalona são baseados em relatos antigos que, geralmente, incluíam pequeno número de pacientes. Essas medicações parecem melhorar a função da MO em aproximadamente 40% dos pacientes, com as melhores respostas ocorrendo em casos sem esplenomegalia maciça e naqueles com citogenética normal³. Bons resultados têm sido obtidos com o danazol, um andrógeno sintético atenuado, que melhora também a trombocitopenia e diminui o grau de esplenomegalia. Um estu-

Fatores	Grupo de risco	Mediana de sobrevida
1. Idade > 65 anos	Baixo (sem fatores de risco)	~15,4 anos
2. Hemoglobina < 10 g/dL	Intermediário 1 (1 fator de risco)	~6,5 anos
3. Leucócitos >25 × 10 ⁹ /L 4. Blastos circulantes ≥ 196 5. Presença de sintomas constitucionais 6. Cariótipo desfavorável* 7. Plaquetas < 100 × 10 ⁹ /L 8. Necessidade de transfusão de hemácias	Intermediário 2 (2 ou 3 fatores de risco)	~2,9 anos
	Alto (4 ou mais fatores de risco)	~1,3 ano

do com 30 pacientes utilizou doses iniciais de danazol de 600 a 800 mg/dia, mantidas por seis meses. Após esse período, esse andrógeno foi reduzido a uma dose mínima para manter a resposta terapêutica. Respostas favoráveis foram obtidas em 37% dos casos²⁸. Efeitos colaterais incluem retenção hídrica, aumento da libido, hirsutismo, alteração de enzimas hepáticas e tumores hepáticos e prostáticos.

A eritropoetina recombinante humana (Rhu-EPO) é uma terapia eficaz e segura no manejo da anemia da MF. As taxas de resposta variam de 33 a 100%, apesar de os critérios de resposta não serem uniformes. Um estudo reviu a experiência com Rhu-EPO em 51 pacientes e constatou que houve resposta favorável com o uso dessa medicação em 55% dos indivíduos²⁹. A maioria dos pacientes que respondem a essa terapêutica apresenta níveis séricos de EPO baixos (< 125 U/L). A dose de início é 10.000 UI, três vezes por semana, mas ela pode ser dobrada se não houver resposta em um período de 1 a 2 meses. O tratamento deve ser descontinuado se nenhuma resposta for obtida em 3 a 4 meses.

Em razão do alto grau de neoangiogênese observado na maioria dos pacientes com MF, a talidomida, um agente com propriedades antiangiogênicas, foi avaliada em diversos estudos na MF. Em 14 destes, incluindo aproximadamente 205 pacientes, a correção da anemia foi observada em 0 a 62% dos casos, a diminuição da necessidade transfusional em 39 a 75% dos casos, a redução do tamanho do baço em 17 a 71% dos casos e a elevação da contagem plaquetária em 0 a 100% dos casos²⁸. Doses de 50 a 800 mg/dia foram utilizadas, e um estudo propôs 50 mg/dia de talidomida associada à prednisona, com melhores resultados (melhora da anemia em 70% dos casos). O uso da talidomida é limitado pelos efeitos adversos, como fadiga, constipação, rash cutâneo, neurotoxicidade, bradicardia e eventos trombóticos. Um único estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego30 foi realizado com 52 pacientes, porém a eficácia da talidomida não pôde ser comprovada.

Tratamento da esplenomegalia

A esplenectomia de rotina é inapropriada, e o procedimento deve ser restrito a pacientes selecionados com hemólise refratária e/ou trombocitopenia, esplenomegalia sintomática, infarto esplênico significativo e hipertensão portal. A esplenectomia apresenta taxas de morbidade e de mortalidade de 31 e 9%, respectivamente³¹. As principais complicações são: sangramento, tromboembolismo, abscesso subfrênico e atelectasia pulmonar. A hepatomegalia progressiva compensatória (por metaplasia mieloide hepática) pode ocorrer e provocar a insuficiência hepática. Além disso, a trombocitose pós-esplenectomia é outra complicação da esplenectomia.

A radioterapia esplênica deve ser considerada uma alternativa para a esplenectomia naqueles pacientes sem condições clínicas para serem submetidos ao procedimento cirúrgico. No entanto, apesar da diminuição no tamanho do baço, um número de casos acaba evoluindo com citopenias importantes. A irradiação de baixas doses pode também ser considerada um tratamento de escolha para hematopoese extramedular, incluindo envolvimento do peritônio e da pleura.

Inibidores de JAK2

Os inibidores de JAK2 foram desenvolvidos para controlar a via JAK-STAT, que está desregulada nas neoplasias mieloproliferativas, mesmo em pacientes não portadores da mutação JAK2^{V617F}. Somente o ruxolitinibe, inibidor oral de JAK1/JAK2, está aprovado nos Estados Unidos e na Europa para tratamento da mielofibrose. Dois estudos de fase III^{32,33} demonstraram melhora da esplenomegalia e dos sintomas constitucionais. Recentemente, foi demonstrado que o ruxolitinibe aumenta a sobrevida, porém não impede a progressão da mielofibrose. Os principais efeitos colaterais são anemia e plaquetopenia.

Transplante de medula óssea

O transplante de MO alogênico (Alo-TMO) é o único tratamento curativo da MF; no entanto, a mortalidade decorrente desse procedimento é muito elevada, e a sobrevida em 5 anos é de 38 a 58%. Como a MF afeta, em geral, indivíduos idosos, somente 25% dos pacientes podem ser submetidos a esse procedimento. O Alo-TMO está indicado nos indivíduos com idade inferior a 55 anos que sejam de alto risco. Nos últimos anos, o TMO alogênico não mieloablativo (miniAlo-TMO) tem sido estudado na MF, baseado no efeito enxerto versus MF, permitindo que indivíduos com idade superior a 55 anos possam ser submetidos a esse procedimento. O miniAlo-TMO aparentemente tem levado à menor mortalidade e à maior sobrevida³⁴ que o Alo-TMO.

Considerações finais

- A MF é uma doença clonal da célula-tronco hematopoética caracterizada por aumento da proliferação das células da linhagem mieloide com maturação intacta, fibrose progressiva da MO e esplenomegalia com hematopoese extramedular.
- A hematopoese em pacientes com MF é monoclonal, e a célula originária do clone maligno é a célula-tronco hematopoética.
- Plaquetas, megacariócitos e monócitos clonais secretam citocinas que resultam em proliferação de fibroblastos não clonais e desregulação da formação da matriz extracelular.
- A MF é caracterizada por leucoeritroblastose com poiquilocitose da série vermelha, com presença de eritrócitos em forma de lágrima no esfregaço sanguíneo, graus variados de fibrose com hiperplasia megacariocítica atípica na MO e ausência do cromossomo Philadelphia no cariótipo de MO ou do gene híbrido BCR/ABL.
- A mutação JAK 2^{V617F} está presente em cerca de 50% dos pacientes portadores de MF, enquanto 20-25% apre-

sentam mutações no gene da calreticulina (CALR), e 5% a mutação MPL^{W515}. Menos de 10% dos pacientes, são triplo-negativos.

O único tratamento curativo da MF é o Alo-TMO, que deve ser realizado em indivíduos jovens de alto risco. Para todos os outros pacientes, deve ser realizado tratamento de suporte com o uso de agentes citorredutores, no caso da fase hiperproliferativa da doença, ou de agentes androgênicos, eritropoetina recombinante e talidomida em indivíduos com citopenias sintomáticas. A radioterapia esplênica e a esplenectomia devem ser realizadas em casos selecionados.

Referências bibliográficas

- Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, et al. World Health Organization Classification of Tumours – Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC press; 2008.
- Ahmed A, Chang CC. Chronic idiopathic myelofibrosis: clinicopathologic features, pathogenesis, and prognosis. Arch Pathol Lab Med. 2006;130(8):1133-43.
- Reilly JT. Idiopathic myelofibrosis: pathogenesis to treatment. Hematol Oncol. 2006;24(2):56-63.
- Najean Y, Dresch C, Rain JD. The very-long-term course of polycythaemia: a complement to the previously published data of the Polycythaemia Vera Study Group. Br J Haematol. 1994;86(1):233-5.
- Messinezy M, Pearson TC, Prochazka A, Wetherley-Mein G. Treatment of primary proliferative polycythaemia by venesection and low dose busulphan: retrospective study from one centre. Br J Haematol. 1985;61(4):657-66.
- Bellucci S, Janvier M, Tobelem G, Flandrin G, Charpak Y, Berger R, et al. Essential thrombocythemias. Clinical evolutionary and biological data. Cancer. 1986;58(11):2440-7.
- Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. J Clin Oncol. 2005;23(33):8520-30.
- Schmitt A, Drouin A, Masse JM, Guichard J, Shagraoui H, Cramer EM. Polymorphonuclear neutrophil and megakaryocyte mutual involvement in myelofibrosis pathogenesis. Leuk Lymphoma. 2002;43(4):719-24.
- Barosi G, Hoffman R. Idiopathic myelofibrosis. Semin Hematol. 2005;42(4):248-58.
- Martyre MC, Le Bousse-Kerdiles MC, Romquin N, Chevillard S, Praloran V, Demory JL, et al. Elevated levels of basic fibroblast growth factor in megakaryocytes and platelets from patients with idiopathic myelofibrosis Br J Haematol. 1997;97(2):441-8.
- Vannucchi AM, Bianchi L, Paoletti F, Pancrazzi A, Torre E, Nishikawa M, et al. A
 pathobiologic pathway linking thrombopoietin, GATA-1, and TGF-beta1 in the
 development of myelofibrosis. Blood. 2005;105(9):3493-501.
- Di Raimondo F, Azzaro MP, Palumbo GA, Bagnato S, Stagno F, Giustolisi GM, et al. Elevated vascular endothelial growth factor (VEGF) serum levels in idiopathic myelofibrosis. Leukemia. 2001;15(6):976-80.
- Xu M, Bruno E, Chao J, Huang S, Finazzi G, Fruchtman SM, et al. Constitutive mobilization of CD34+ cells into the peripheral blood in idiopathic myelofibrosis may be due to the action of a number of proteases. Blood. 2005;105(11):4508-15.
- Janowska-Wieczorek A, Marquez LA, Nabholtz JM, Cabuhat MI., Montano J, Chang H, et al. Growth factors and cytokines upregulate gelatinase expression in bone marrow CD34(+) cells and their transmigration through reconstituted basement membrane. Blood. 1999;93(10):3379-90.

- Barosi G, Viarengo G, Pecci A, Rosti V, Piaggio G, Marchetti M, et al. Diagnostic and clinical relevance of the number of circulating CD34(+) cells in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood. 2001;98(12):3249-55.
- Arora B, Sirhan S, Hoyer JD, Mesa RA, Tefferi A. Peripheral blood CD34 count in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a prospective evaluation of prognostic value in 94 patients. Br J Haematol. 2005;128(1):42-8.
- Massa M, Rosti V, Ramajoli I, Campanelli R, Pecci A, Viarengo G, et al. Circulating CD34+, CD133+, and vascular endothelial growth factor receptor 2-positive endothelial progenitor cells in myelofibrosis with myeloid metaplasia. J Clin Oncol. 2005;23(24):5688-95.
- Dingli D, Grand FH, Mahaffey V, Spurbeck J, Ross FM, Watmore AE, et al. Der(6) t(1;6)(q21-23;p21.3): a specific cytogenetic abnormality in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol. 2005;130(2):229-32.
- Reilly JT. Cytogenetic and molecular genetic abnormalities in agnogenic myeloid metaplasia. Semin Oncol. 2005;32(4):359-64.
- Tefferi A, Lasho TL, Schwager SM, Steensma DP, Mesa RA, Li CY, et al. The JAK 2(V617F) tyrosine kinase mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: lineage specificity and clinical correlates. Br J Haematol. 2005;131(3):320-8.
- Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. N Engl J Med. 2013;369(25):2391-2405.
- Lasho TL, Jimma T, Finke CM, Patnaik M, Hansan CA, Keherling RP, et al. SRSF2
 mutations in primary myelofibrosis: significant clustering with IDH mutations
 and independent association with inferior overall and leukemia-free survival.
 Blood. 2012;120(20):4168-4171
- Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood. 2009;113:2895-2901.
- Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. Blood. 2010;116:2857-2858.
- Gangat N, CAramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, et al. DIPSS
 plus: A refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary
 myelofibrosis that incorporate prognostic information from karyotype, platelet
 count and transfusion status. J Clin Oncol. 2011;29:392-397.
- Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med. 2013;369(25):2379-2390.
- Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. Leukemia. 2013;27(9):1861-1869.
- Cervantes F, Alvarez-Larran A, Domingo A, Arellano-Rodrigo E, Montserrat E. Efficacy and tolerability of danazol as a treatment for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: long-term results in 30 patients. Br J Haematol. 2005;129(6):771-5.
- Cervantes F, Alvarez-Larran A, Hernandez-Boluda JC, Sureda A, Torrebadell M, Montserrat E. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. Br J Haematol. 2004;127(4):399-403.
- Abgrall JF, Guibaud I, Bastie JN, Flesch M, Rossi JF, Lacotte-Thierry L, et al. Thalidomide versus placebo in myeloid metaplasia with myelofibrosis: a prospective, randomized, double-blind, multicenter study. Haematologica. 2006;91(8):1027-32.
- Tefferi A, Mesa RA, Nagorney DM, Schroeder G, Silverstein MN. Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. Blood. 2000;95(7):2226-33.
- Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med. 2012;366:787-798.
- Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A doubleblind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med. 2012;366:799-807.
- Merup M, Lazarevic V, Nahi H, Andreasson B, Malm C, Nilsson L, et al. Different outcome of allogeneic transplantation in myelofibrosis using conventional or reduced-intensity conditioning regimens. Br J Haematol. 2006; 135(3):367-73.

Juliana Pereira Abrahão Hallack Neto

SUMÁRIO

Introdução, 207

Proliferação, 207

Adesão e migração, 207

Sobrevivência e destruição no tecido, 208

Eosinofilia clonal e reacional, 208

Eosinofilia reacional, 208

Síndrome de Churg-Strauss, 210

Doença gastrintestinal primária associada a eosinofilia, 210

Neoplasias, 210

Síndrome hipereosinofílica variante linfoide, 210

Eosinofilia idiopática, 210

Eosinofilia clonal, 211

Diagnóstico, 211

Tratamento, 213

Agentes gerais, 213

Glicocorticoide, 213

Agentes citotóxicos, 214

Terapia imunomoduladora, 214

Transplante de medula óssea, 215

Novas terapias, 215

Considerações finais, 215

Referências bibliográficas, 215

Introdução

Eosinofilia é definida como acúmulo anormal de eosinófilo no sangue periférico ou nos tecidos¹. Pode ser reacional ou clonal, sendo a primeira a causa mais frequente. Em países em desenvolvimento, a principal causa reacional é a parasitose intestinal por helmintos, mas em países desenvolvidos a atopia é a principal causa.

O eosinófilo é estrutural e funcionalmente distinto dos outros polimorfonucleares pela sua morfologia, conteúdo dos grânulos e associação com doenças específicas. O grânulo contém proteínas que podem causar grave dano tecidual, sobretudo no coração, no pulmão e no intestino.

No indivíduo normal, o número relativo de eosinófilo varia de 1 a 3% do total de leucócitos do sangue periférico (SP), com limite superior absoluto de 350 células/mm³. A eosinofilia resulta da intensificação do processo de diferenciação e proliferação na medula óssea (MO), da interação entre eosinófilo e célula endotelial, da quimiotaxia para locais específicos e alteração da ativação e destruição do eosinófilo. A eosinofilia é graduada arbitrariamente de leve (351 a 1.500/mm³), moderada (> 1.500 a 5.000/mm³) e grave (> 5.000/mm³)¹.

Proliferação

O eosinófilo é produzido na MO a partir de uma célula tronco pluripotente, a qual diferencia-se inicialmente em um precursor híbrido com propriedade de basófilo e eosinófilo, separando-se depois em precursor de linhagem eosinofilica². Três citocinas, a interleucina 3 (IL-3), interleucina 5 (IL-5) e o fator estimulante de colônia granulocítica-monocítica (GM-CSF) são importantes reguladores do desenvolvimento do eosinófilo. Todas são codificadas por genes localizados no cromossomo 5q31 e produzidas por linfócitos Th2³. A IL-5 é a mais específica, sendo responsável pela diferenciação seletiva de eosinófilo e também estimula a liberação de eosinófilo da MO para o SP. As doenças que promovem o aumento isolado de eosinófilo no SP são acompanhadas de hiperprodução de IL-5 (Figura 1)^{1,4}.

Adesão e migração

A migração do eosinófilo para a circulação depende da interação entre eosinófilo e a célula endotelial. O eosinófilo adere à célula endotelial por meio de três selectinas e seus respectivos ligantes. Após a ativação celular, o eosinófilo adere ao endotélio por meio das moléculas de adesão β1, β2 e β7 integrinas⁵.

Quimiotaxia

A migração de eosinófilo para dentro do tecido é iniciada por moléculas com propriedade de quimiotáticas (IL-4, IL-5, IL-13), quimiocinas (RANTES e eotaxina). Essas moléculas são responsáveis pelo homing fisiológico, pelo qual o eosinófilo é recrutado e direcionado para a lâmina própria do trato gastrintestinal e para tecido inflamatório. Existem várias substâncias quimiotáticas para eosinófilo, a exemplo dos derivados do ácido araquidônico (leucotrieno B₄), mediadores lipídicos como o fator de ativação de plaquetas, produtos bacterianos e interleucinas. As citocinas eotaxin 1 e 2 são relativamente específicas para eosinófilo e cooperam com a IL-5 na indução da eosinofilia tecidual^{6,7}.

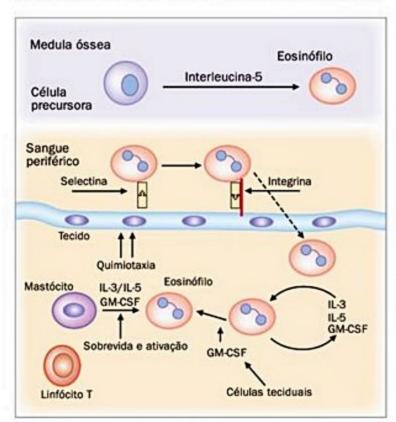
Sobrevivência e destruição no tecido

O eosinófilo, ao contrário do neutrófilo, pode sobreviver no tecido por longo período, dependendo das citocinas do microambiente. Apenas eosinófilo e basófilo possuem receptores para IL-3, IL-5 e GM-CSF presentes nas células precursoras da MO e circulantes. A vida média do eosinófilo no tecido não é conhecida, mas a IL-3, IL-5 e GM-CSF bloqueiam a apoptose do eosinófilo *in vitro* por pelo menos 12 a 14 dias. Porém, na ausência dessas citocinas sua vida média é inferior a 48 horas. A sobrevivência do eosinófilo no tecido pode ocorrer por via autócrina⁸.

Em condições normais, a maior parte dos eosinófilos reside na lâmina própria de todos os segmentos do trato gastrintestinal (TGI), exceto no esôfago. Podem também ser encontrados no timo, na glândula mamária e no útero.

Eosinofilia clonal e reacional

A eosinofilia pode ser clonal (primária) ou reacional (secundária) (Quadro 1). Na secundária, mais comum causa de eosinofilia, a hematopoese é normal e a hiper-



■ Figura 1. A célula precursora do eosinófilo é estimulada na medula óssea pela IL-5. No SP, o eosinófilo maduro adere à célula endotelial ligando-se a selectinas, integrinas e seus respectivos receptores. A seguir, o eosinófilo migra para o tecido por diapedese e sob estímulo de substâncias quimiotáticas. Nos tecidos, a presença de fatores de ativação e de sobrevivência (IL-5, IL-3 e GM-CSF) secretados por células T e mastócitos facilita seu acúmulo.

proliferação de eosinófilo resulta do excesso de produção de citocinas como IL-3, IL-5 e GM-CSF, usualmente produzidos por linfócito T auxiliar.

A eosinofilia clonal está associada à anormalidade da célula-tronco hematopoética, resultando na excessiva proliferação de eosinófilo, que ocorre de forma autônoma e independente de citocinas¹⁰.

Patologia	Eosinofilia periférica	Eosinofilia tecidual	Principais causas
Infecciosas	Presente	Presente ou ausente	Helmintos, fungo, micobactéria e retrovírus
Respiratórias	Presente ou ausente	Presente	Asma, pneumonite eosinofflica
Gastrintestinal	Presente ou ausente	Presente	Doença inflamatória intestinal, colite alérgica, gastroenterite eosinofílica, pancreatite crônica
Alérgicas	Presente ou ausente	Presente	Rinite alérgica, asma, eczema, alimentar
Sistêmica	Presente	Presente	Vasculites (Churg- Strauss), sarcoidose, sindrome Wells, sindrome eosinofilia- mialgia, esclerodermia, poliarterite nodosa, fasciite eosinofilica, doença de Kimura, sindrome de Ommen
latrogênica	Presente	Presente ou ausente	Reação a drogas, infusão de citocinas como GM-CSF
Endocrinopatias	Presente	Presente	Doença de Addison, Def. fator de crescimento
Maligna	Presente ou ausente	Presente ou ausente	Linfoma de Hodgkin, carcinoma de cólon, câncer metastático

Eosinofilia reacional

Eosinofilia reacional infecciosa

Em geral, a eosinofilia secundária a helmintos é leve a moderada e depende da produção de IL-5 por linfócitos Th2.

No Brasil, uma das principais parasitoses que podem levar à eosinofilia é a esquistossomose e a estrongiloidíase¹¹. Não são raros casos de fascíola hepática no estado do Rio Grande do Sul (RS) e leishmaniose na região Norte. Na presença de cães em áreas domésticas, deve-se suspeitar de toxocaríase. Nas regiões Sul e Sudeste, doenças causadas por fungos, como a paracoccidioidomicose, devem ser afastadas¹².

Drogas

Para pacientes fora de área endêmica de parasitose, deve-se afastar uso eventual de drogas (Quadro 2) e atopia. Com o uso cada vez mais abusivo de drogas e produtos químicos, a incidência de eosinofilia iatrogênica vem aumentando progressivamente, a exemplo da síndrome de mialgia eosinofílica induzida por triptofano. A história ocupacional é importante, sobretudo quanto à exposição ao benzeno e abesto, pois eles podem causar eosinofilia associada a linfopenia, macroplaquetas, macrocitose, pontilhado basófilo e hipossegmentação de neutrófilos.

A síndrome DRESS (drug rash with eosinophilia andsystemic symptoms – erupção à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos) caracteriza-se por rash cutâneo secundário a droga ou infecção viral, eosinofilia e sintomas sistêmicos como febre, adenomegalia e comprometimento de um ou múltiplos órgãos. Em geral, inicia-se dentro de 8 semanas após o uso da droga. Na pele, há infiltrado máculo-papular e edema facial, principalmente na região periorbital. Além de eosinofilia, pode ocorrer linfocitose atípica no SP. Os diagnósticos diferenciais mais comuns são síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica, síndrome hipereosinofilica, doença de Kawasaki, doença de Still e infecção viral (vírus Epstein-Barr, hepatite, síndrome da imunodeficiência humana, citomegalovírus e influenza) (Quadro 3)^{12,13}.

A síndrome DRESS ocorre sobretudo após uso de anticonvulsivantes aromáticos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina), com frequência de 1 em cada mil exposições e sulfonamida (frequência de 1 em 10 mil exposições). Mais recentemente, foi descrita também com alopurinol^{12,13}.

Quadro 2. Principais d	rogas associadas à eosinofilia
Carbamazepina	Dapsona
Fenitoína	Salazosulfapiridina
Fenobarbital	Alopurinol
Minociclina	

Quadro 3. Sir	ndrome DRESS: critério diagnóstico
1. Rash maculope	apular, início > 3 semanas de uso da droga
2. Adenomegalia	
3. Febre > 38°C	
Leucocitose > Linfocitose at/ Eosinofilia	
5. Hepatite (ALT	> 100 U/L)
6. Reativação do	vírus herpes tipo 6 (HHV-6)
O diagnóstico é cor	nfirmado pela presença de 5 dos 6 critérios.

Atopia

Em países desenvolvidos, a principal causa de eosinofilia reacional são as atopias e vasculites. Anormalidades de órgãos específicos provocadas pela deposição de eosinófilo caracterizam doenças como a celulite eosinofílica (síndrome de Well), pneumonia eosinofilica (síndrome de Löffler) e fasciíte eosinofilica. A presença de vasculite, neuropatia e asma associada a eosinofilia são sugestivas da síndrome de Churg-Strauss.

Vinte a 30% dos indivíduos têm predisposição genética a atopia e produção de anticorpos IgE contra antígenos comuns do meio ambiente.

Após a exposição ao alérgeno, muitos pacientes atópicos apresentam resposta clínica tardia progressiva dentro de 3 a 4 horas, com pico em 8 horas, subsistindo por vários dias. Esse processo acompanha-se de influxo de células inflamatórias contendo muitos eosinófilos. A célula efetora principal dessa fase de resposta tardia é o linfócito T^{1,6}.

Apesar de participarem precocemente nos eventos que se seguem após exposição ao alérgeno, a importância do mastócito na regulação da eosinofilia é incerta. Após a ativação desencadeada pela IgE, os mastócitos produzem proteínas pró-inflamatórias (IL-1 e fator de necrose tumoral a) e citocinas direcionadas para eosinófilo (IL-4 e IL-5). Estas, por sua vez, induzem a produção de quimiocinas eosinófilo-atrativas^{1,6}.

Chegando ao foco inflamatório, o eosinófilo pode sofrer apoptose e clareamento rápido por macrófagos, mas sob estimulação por IL-3, IL-5 e GM-CSF sobrevivem por longo período e são sensibilizados a outros agentes ativadores. Desta forma expressam números receptores para citocinas, imunoglobulinas e proteínas do sistema complemento^{1,6}.

O eosinófilo produz mediadores inflamatórios tóxicos únicos, que são estocados em grânulos e sintetizados após ativação celular. Os grânulos contêm cristaloides na superfície composta de uma proteína básica maior e uma matriz contendo uma proteína catiônica, uma neurotoxina e peroxidase derivada de eosinófilo, com atividade citotóxica para o epitélio respiratório. As proteínas catiônicas e as neurotoxinas são ribonucleases. A primeira pode causar intensificação da voltagem, promovem poros para íons não seletivos tóxicos na membrana de células-alvo, facilitando a entrada de outras moléculas tóxicas. A proteína básica maior aumenta diretamente a reatividade muscular lisa por conta da disfunção de receptores muscarínicos vagal do tipo M2. Isso desencadeia a degranulação e mastócitos e basófilos. Também amplificam a cascata inflamatória pela produção de suas próprias substâncias quimiotáticas, exotaxin fator ativador plaquetário e ativadores de linfócito T, acelerando o recrutamento de eosinófilo para o foco inflamatório (Figura 2)1,6.

Outras lesões são causadas por peróxido de hidrogênio e ácidos, gerados por peroxidase eosinofílica e por superóxido, gerado pela via respiratória do eosinófilo. Eosinófilo também produz grande quantidade de leucotrieno C₄, o qual é metabolizado a leucotrieno D₄ e leucotrieno E₄. Esses mediadores lipídicos são substâncias de reação lenta de anafilaxia e aumentam a permeabilidade vascular e secreção mucoide, além de serem potentes estimuladores de contração de musculatura lisa. Portanto, eosinófilo ativado é capaz de produzir vários tipos

■ Figura 2. Eosinófilo e seu conteúdo. Os grânulos contêm um cristaloide composto por uma proteína básica maior e uma matriz contendo
proteína catiônica, peroxidase e neurotoxina. O eosinófilo pode produzir
uma variedade de citocinas que ficam estocadas no grânulo e mediadores lipídicos gerados após ativação celular. Expressa um receptor de
quimiocina capaz de interagir com múltiplas quimiocinas.

de citocinas inflamatórias capazes de modular múltiplos aspectos da resposta imune¹⁴.

Síndrome de Churg-Strauss

A síndrome de Churg-Strauss (SCS) está associada a sintomas constitucionais e infiltração tecidual por eosinófilos, mas diferentemente das SHE, há vasculite eosinofilica que pode acometer múltiplos órgãos. O diagnóstico da SCS inclui a vasculite eosinofilica associada a pelo menos um dos seguintes comemorativos: obstrução aérea asmática, infiltrados pulmonares, sinusite e neuropatia. A SCS não possui causa conhecida, porém seus aspectos autoimunes e alérgicos acometem 4 a 6 pessoas por milhão por ano. Há elevação do número de linfócitos T no SP, presença de imunocomplexos circulantes, níveis elevados de fator reumatoide, IgE e proteína catiônica de eosinófilo. Anticorpo antineutrófilo (ANCA) ocorre em 50% dos casos. Pacientes com pneumonia eosinofilica devem receber investigação para SCS¹⁵.

Doença gastrintestinal primária associada a eosinofilia

As doenças gastrintestinal primárias associadas a eosinofilia (EGID) são doenças que acometem o trato gastrintestinal e apresentam infiltrado inflamatório rico em eosinófilo na ausência de causa conhecida de eosinofilia (reação a drogas, infecção parasitária ou neoplasia). Em geral, há dor abdominal, irritabilidade, disfunção motora gástrica, vômitos, diarreia e disfagia. Embora não se saiba sua incidência, uma miniepidemia dessas doenças, especialmente a esofagite eosinofilica (EE), foi identificada na última década. Estima-se prevalência de EE de 1:2.500 em crianças e 1:4.000 em adultos. Embora de causa desconhecida, interrogam-se fatores alérgicos e genéticos. Muitos pacientes apresentam história de atopia e testes de sensibilidade positivos para alimentos e alérgenos aéreos. A introdução de dieta sem os alérgenos melhora os sintomas e induz remissão da EGID¹⁶.

Neoplasias

Ocasionalmente a eosinofilia é reacional a doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin de célula T e mais raramente de célula B e leucemia linfoide aguda (LLA), carcinoma metastático e câncer de pâncreas.

Síndrome hipereosinofílica variante linfoide

Algumas eosinofilias são consequências de uma população T anormal produtora de excesso de IL-5. Esses linfócitos T apresentam fenótipo anômalo duplo negativo CD4/CD8/CD3+ ou CD4+/CD3-/CD7- e outras anormalidades. A clonalidade T desses linfócitos pode ser demonstrada pela análise da recombinação dos genes do receptor de célula T por biologia molecular (reação em cadeia da polimerase). Alguns casos podem evoluir para linfoma T agressivo. Essa doença é denominada de síndrome hipereosinofilica variante linfoide e não deve ser incluída como eosinofilia idiopática. Pode se apresentar com manifestação cutânea associada a prurido intenso, quadro pulmonar grave, hipergamaglobulinemia e níveis elevados de IgE (Quadro 4)¹⁷.

SHE Mieloproliferativa	SHE Linfoide
Manifestações cardíacas	Manifestação cutânea (prurido, eczema, urticária, eritrodermia, angioedema)
Anemia e/ou trombocitopenia, fosfatase alcalina leucocitária anormal	Aumento de IgE sérica
Aumento de vitamina B12	Hipergamaglobulinemia policlonal
Anormalidade cromossômica	
Hematomegalia e/ou esplenomegalia	

Eosinofilia idiopática

Os casos de eosinofilia crônica e idiopática e lesão tecidual são denominados síndrome hipereosinofilica idiopática (SHI). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu o critério de contagem persistente de eosinófilo > 1,5 × 10⁹/L por mais de 6 meses com evidência de lesão de órgão-alvo, ausência de causa reacional, de clonalidade em eosinófilo ou população linfoide T anômala.

A síndrome hipereosinofílica idiopática só pode ser definida após preenchimento de todos os critérios acima. Essa designação não deve ser aplicada quando se encontra a causa da eosinofilia, nem quando se detecta a presença da fusão dos genes FIP1L1-PDGFRA¹⁰.

Eosinofilia clonal

Algumas causas de eosinofilia clonal são as leucemias associadas a eosinofilia, como a leucemia mieloide aguda (LMA) do sutipo FAB M2 e M4 e raros casos de LLA nos quais os eosinófilos e os linfoblastos originam-se de um mesmo clone. Muitas doenças mieloproliferativas crônicas (DMPC) podem cursar com eosinofilia, incluindo a leucemia mieloide crônica (LMC) Ph1 positivo, a LMC juvenil, a leucemia mielomonocítica juvenil, a leucemia mielomonocítica crônica e a mastocitose sistêmica. A leucemia eosinofilica crônica (CEL) é uma DMPC em que a hipereosinofilia é a anormalidade predominante.

A OMS sugeriu como critério diagnóstico para CEL, contagem de eosinófilo no sangue periférico (SP) igual ou superior a 1.500/mm³ e aumento de eosinófilo na MO. Devem ser excluídas causas reacionais como linfoma, LMC, LMA, outras doenças mieloproliferativas crônicas, síndrome mielodisplásica (SMD), presença de linfócito T anômalo com produção anormal de citocina, evidência de clonalidade de eosinófilo e aumento de blastos em MO ou SP. Para o correto diagnóstico de CEL, todos esses itens devem estar presentes¹º.

Alguns casos de eosinofilia estão associados à presença de recombinação do gene PDGFRA. Foram identificados quatro genes que podem ser recombinados com esse gene, levando à produção de uma proteína com função de tirosina quinase indutora de proliferação de eosinófilo. A anormalidade mais comum é uma microdeleção no cromossomo 4q12, resultando na fusão FIP1L1-PDGFRA. Esses casos predominam no sexo masculino, cursam com esplenomegalia e elevação dos níveis de vitamina B12. A MO é hipercelular, com fibrose e aumento de mastócitos anômalos¹⁹. Estudos têm demonstrado que a mutação ocorre em uma célula pluripotente com potencial de diferenciação para eosinófilo e mastócito e respondem a imesilato de imatinib (Glevec).

Alguns casos de CEL apresentam envolvimento do gene PDGFRB do cromossomo 5q33. Translocações envolvendo o gene FGFR1 do cromossomo 8p11 origina a síndrome mieloproliferativa 8p11, conhecida também como síndrome leucemia/linfoma de célula-tronco, pois a anormalidade cromossômica inicial ocorre em uma célula pluripotente. Essa síndrome tem prognóstico ruim, podendo evoluir para LMA ou linfoma linfoblástico em 12 a 24 meses do diagnóstico 10,20.

Outra fusão menos comum ocorre entre os genes BCR-PDGFRA a partir da t(14;22)(q12;q11) e entre os genes KIF5B-PDGFRA (Quadro 5 e Figuras 3 e 4)^{19,20}.

Diagnóstico

O método apropriado para determinar a causa da eosinofilia deve ter como base o contexto clínico. Em áreas geográficas em que as doenças parasitárias são comuns, a investigação inicial deve ser no intuito de identificá-las (Quadro 1). O diagnóstico pode ser difícil se o exame parasito-

Definidas molecularmente	Definição clínico-patológica	
LMC Bcr/Abl+	SMD	
SHE associada a anormalidade do gene PDGFRA	Doenças mieloproliferativas clássicas	
SHE associadas a anormalidade do gene PDGFRB	Doenças mieloproliferativas atípicas, leucemia eosinofílica crônica, LMMC, mastocitose sistêmica	
Mastocitose sistêmica com mutação KIT	Leucemia aguda (mieloide e linfoide)	
Síndrome 8p11		
SHE idiopática		

lógico de fezes para identificação de ovos, cistos e parasitas e a pesquisa de microfilária no sangue forem negativos.

Sorologia para parasitas, aspiração duodenal para pesquisa de estrongiloides, biópsia de pele e da musculatura gastrintestinal podem ser necessárias.

A persistência de eosinofilia moderada a grave na ausência de causa identificável ou de envolvimento tecidual pode ocorrer. Esses casos podem ser apenas observados e muitos podem ter resolução espontânea. Entretanto, o acompanhamento periódico com ecocardiograma deve ser realizado, pois a lesão cardíaca pode ser insidiosa e não se correlacionar com a gravidade do quadro.

A presença de monocitose sugere associação com anormalidade do gene PDGFRB. Plaquetopenia ou anemia podem indicar doença hematopoética de base, causando eosinofilia; e displasia de outras linhagens sugere SMD ou LMA²¹.

O aumento de blastos pode indicar leucemia eosinofílica crônica, LMA ou LLA; e de vitamina B12, doença mieloproliferativa crônica.

A pesquisa de fenótipo T anômalo por imunofenotipagem (citometria de fluxo), a dosagem de IL-5 sérica ou intracitoplasmática por citometria de fluxo e pesquisa de clonalidade T pela análise da recombinação dos genes dos receptores de células T por biologia molecular (técnica de reação em cadeia da polimerase) são úteis na definição da SHE variante linfoide.

A avaliação da MO deve ser realizada após se afastarem as causas reacionais de eosinofilia. Essa análise permite o diagnóstico de neoplasia hematológica como causa primária ou reacional (linfoma) ou como parte de um clone maligno (SMD, LMA). Excesso de mastócitos deve ser afastado por coloração específica para diagnóstico de mastocitose ou doença associada a anormalidade do gene PDGFRA. A análise genética molecular para a fusão FI-P1L1-PDGFRA de amostra de SP e citogenética de MO também está indicadas nesses casos²¹.

Realizados todos os testes e não se identificando a causa, o paciente permanece com diagnóstico de hipereosinofilia idiopática. Caso esses pacientes apresentem sinal de dano tecidual, devem ser categorizados como síndro-

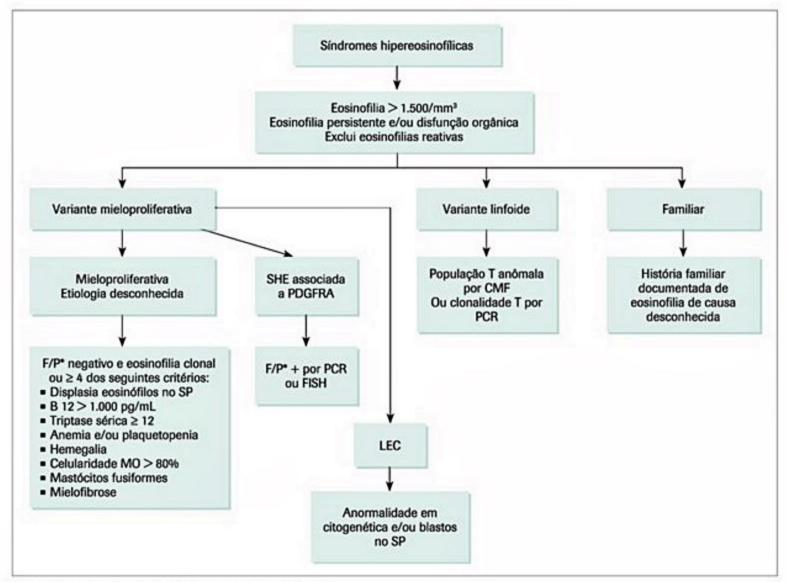


Figura 3. Classificação das Síndromes hipereosinofílicas.

^{*} Presença de mutação FIP1L1/PDGFRA. FISH: técnica de citogenética molecular por hibridação in situ.

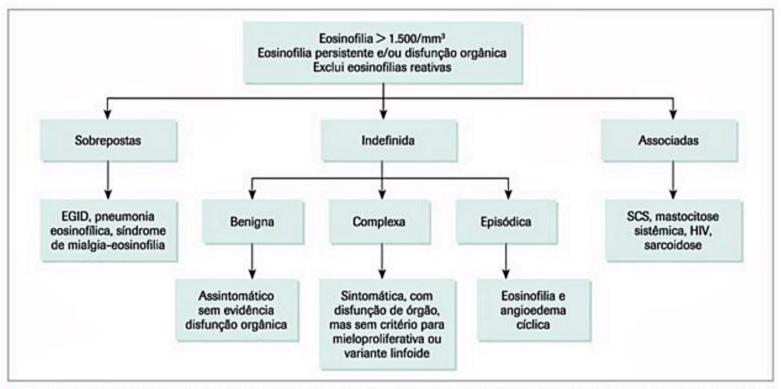


Figura 4. Continuação da Figura 3. As sobrepostas não apresentam critério diagnóstico completo, disfunção restrita a um único órgão. As associadas apresentam eosinófilos no SP ≥ a 1500/mm³ e um diagnóstico definido.

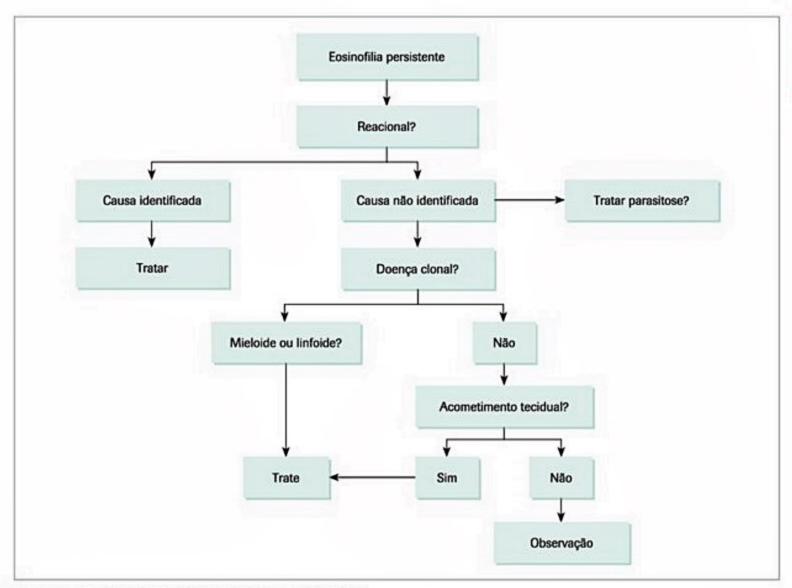


Figura 5. Fluxograma de investigação de eosinofilia persistente.

me hipereosinofilica idiopática, e aqueles desprovidos de lesão tecidual designados de hipereosinofilia idiopática.

A avaliação de dano tecidual induzido por eosinófilo deve ser feita em todos os pacientes com hipereosinofilia com dosagem de troponina T, ecocardiograma, radiografia de tórax e prova de função pulmonar.

Tratamento

Várias drogas inibem a produção de eosinófilo, a síntese ou a ação de seu produto. Esses agentes incluem os glicocorticoides, agentes citotóxicos e imunomoduladores¹.

Embora a característica das SHE seja a eosinofilia no SP, pode haver dissociação entre o número de eosinófilos e o grau de lesão tecidual causado pelo eosinófilo. Pacientes com eosinofilia e acometimento orgânico devem ser prontamente tratados com o intuito de reduzir o número de eosinófilo e, consequentemente, a atividade de seu conteúdo granular.

Agentes gerais

Os antagonistas dos leucotrienos (zileuton) são drogas que interferem no sinal quimiotático dos eosinófilos, reduzindo a infiltração em vias aéreas nas fases tardias da resposta. O zafirlucaste é uma droga que bloqueia o receptor D4 do leucotrieno, reduzindo a broncoconstrição induzida por exercício, melhorando a obstrução das vias aéreas em pacientes com asma^{1,6}.

Alguns anti-histamínicos de terceira geração inibem a degranulação e acúmulo de eosinófilos quando expostos a alérgenos. Cromoglicato de sódio e nedocromila inibem a função efetora do eosinófilo. Inibidores da fosfodiesterase alteram a concentração de AMP cíclico e impedem a sinalização intracelular, reduzindo a ativação dos eosinófilos^{1,6}.

Glicocorticoide

Os glicocorticoides são os agentes mais eficazes para reduzir a eosinofilia e suprimir a transcrição de genes de mediadores inflamatórios, incluindo os genes da IL-3, IL-4, GM-CSF, IL-5 e de várias quimiocinas. Também inibem a sobrevivência dependente de citocina. Com exceção das SHE PDGFRA-associadas, essa droga permanece como primeira escolha para tratamento das SHE. A dose inicial do corticoide e o tempo de permanência dele não estão definidos. Porém, é prudente iniciar com dose

moderada a alta, equivalente a um a dose ≥ a 40 mg de prednisona e efetuar a redução muito lentamente, avaliando a contagem de eosinófilos no SP^{1,22}.

A maioria dos pacientes responde inicialmente e se mantém assintomática por longo tempo com baixas doses de corticoide. Para aqueles que necessitam de tratamento em longo prazo com corticoide, deve-se avaliar a densidade óssea e introduzir terapias adjuvantes para prevenir osteoporose e em alguns casos a profilaxia para pneumonia por *Pneumocistis carinii* deve ser considerada.

Não está claro se pacientes com síndrome hipereosinofilica idiopática assintomáticos devem ser tratados, podendo ser apenas acompanhados com dosagem de troponina e ecocardiograma periódicos. Quando indicado, a primeira escolha de tratamento é a prednisona na dose de 1 mg/kg/dia. Há rápida redução da eosinofilia e dos sintomas associados, exceto os danos cardíacos que são irreversíveis. Em geral, os sintomas recrudescem com a redução das doses de prednisona.

Agentes citotóxicos

Vários agentes citotóxicos têm sido usados para o manuseio de pacientes com SHE resistentes a corticoide. A hidroxiureia atua suprimindo a eosinopoese na medula óssea e tem sido a droga mais utilizada nas doses de 1 a 3 g/dia. Contudo, seu efeito terapêutico demora pelo menos 2 semanas para ocorrer, portanto não pode ser usada quando se precisa de uma redução rápida da eosinofilia^{1,6}.

Em doses muito altas, os efeitos adversos gastrintestinais e de mielossupressão da hidroxiureia aumentam substancialmente. Na dose de 500 mg/dia, parece atuar sinergicamente com interferona-alfa (IFN-alfa) na redução de eosinófilos, com menor efeito colateral do que em altas doses^{1,6}.

O alcaloide da vinca (vincristina) na dose de 1 a 2 mg administrada por via endovenosa pode reduzir rapidamente a eosinofilia em pacientes com eosinofilia extremamente alta (> 100.000/mm³) e pode ser utilizado em crianças com doença agressiva que não respondem a outras terapias. Seu uso prolongado pode causar neuropatia periférica, o que por vezes é de dificil distinção da neuropatia associada a SHE. Outras drogas, como mileran e 6-mercaptopurina, não têm se mostrado eficazes no tratamento da SHE. Ciclofosfamida, 6-tioguanina, metotrexato, citarabina e 2-clorodeoxiadenosina têm sido utilizados com resultados variáveis^{1,6}.

Terapia imunomoduladora

Em alguns pacientes com SHE resistentes, intolerantes ou dependentes de corticosteroide, agentes imunomoduladores que atuam em citocinas tipo 2 (IL-4 e IL-5) produzidas por linfócitos T ativados, como IFN-alfa, ciclosporina e anti-CD52 (alentuzumabe) podem ser opções terapêuticas. Desses agentes, o mais conhecido é o IFN-alfa, o qual em doses relativamente baixas (1-2 milhões U/dia) pode ser eficaz. Seu efeito na redução de eosinófilos pode demorar meses e após sua retirada os sintomas recrudescem^{1,6}.

Por outro lado, o IFN-alfa parece piorar os sintomas dos pacientes com SHE variante linfoide. Verificou-se in vitro que esse agente inibe a apoptose espontânea das células T clonais CD3-/CD4+, caracteristicamente encontrada nessa forma de SHE. Nós não usamos IFN-alfa na forma variante linfoide, preferimos o uso de ciclosporina em doses baixas. A ciclosporina bloqueia a transcrição de várias citocinas ativas para eosinófilos (IL-5 e GM-CSF)^{23,24}.

Embora não existam estudos publicados com IFNalfa peguilado, a resposta com essa formulação na dose de 0,5-1 mg/kg uma vez por semana parece similar ao IFN-alfa convencional²⁴.

Anticorpos monoclonais

A terapia com anticorpo monoclonal (AcMo) anti-IL5 para SHE tem a vantagem de atuar especificamente sobre a citocina estimuladora da eosinopoese. Sua segurança e eficácia estão em avaliação. O alentuzumabe foi testado em dois casos, um dos quais com a variante linfoide, e pode ser uma opção para os casos refratários a outras terapias^{24,25}.

Mesilato de imatinibe

O mesilato de imatinibe é um inibidor de tirosina quinase que atua contra vários receptores do tipo tirosina quinase, incluindo aquele resultante da fusão dos genes FIP1L1/PDGFRA, responsável pelas SHE associadas ao PDGFRA. Portanto, o uso dessa droga é factível em pacientes que apresentam características clínicas e laboratoriais do subtipo de mieloproliferação, contendo a fusão FIP1L1/PDGFRA, que em geral ocorre no sexo masculino, com nível sérico elevado de vitamina B12 e triptase e fibrose na MO. A taxa de resposta em pacientes com a fusão FIP1L1/PDGFRA tratados com imatinibe é de 100%^{24,26}.

A dose ideal de imatinibe ainda não foi estabelecida, pacientes com a anormalidade PDGFRA/FIP1L1 necessitam de doses bem inferiores para indução de apoptose em relação aos pacientes LMC. Recomenda-se iniciar com 400 mg/dia, mas em pacientes com a síndrome PDGFRA/FIP1L1, até obtenção de remissão molecular e posteriormente, deve-se reduzir lentamente até a dose de 100 mg/dia, se a análise molecular não indicar persistência de doença residual mínima. Essa droga deve ser usada indefinidamente pelo risco de recorrência^{24,26,27}.

Em geral, a resposta é rápida, com normalização da eosinofilia em 1 semana após o início do imatinibe e reversão dos sintomas clínicos dentro de 1 mês, com exceção dos sintomas cardíacos, que em geral são irreversíveis. Por conta da descrição de descompensação cardíaca grave com imatinibe, recomenda-se uso imediatamente antes ou concomitante de prednisona 1 mg/kg/dia em pacientes com altos níveis de troponina T ou com anormalidades ao eletrocardiograma (Quadro 6)^{24,26}.

Transplante de medula óssea

O transplante de medula óssea (TMO) alogênico tem sido utilizado com sucesso na SHE. Porém, a toxicidade relacionada ao procedimento permanece o maior problema. Assim, essa modalidade terapêutica é reservada para os pacientes com a fusão FIP1L1/PDGFRA que se tornam resistentes ou intolerantes a imatinibe ou pacientes com FIP1L1/PDGFRA negativo refratários às diversas terapia e com progressão do comprometimento orgânico. Pacientes com a síndrome mieloproliferativa 8p11 têm prognóstico tão ruim que um TMO alogênico deve ser considerado como tratamento inicial. A droga experimental PKC412 (bloqueador de tirosina quinase) foi efetiva em um paciente (Quadro 6)²⁴.

Novas terapias

Um número de novos agentes estão sendo desenvolvidos para o tratamento das SHE, como o anticorpo monoclonal humanizado anti-IL-5, mepolizumabe. Um estudo duplo-cego controlado com placebo, em 85 pacientes PDGFRA negativos, demonstrou que mepolizumabe é uma medicação segura e eficaz como um agente poupador de esteroide em SHE, incluindo a variante linfoide. O mepolizumabe está atualmente disponível apenas em protocolos clínicos para pacientes com risco de vida em SHE refratária. Outras medicações atualmente em ensaios para o tratamento de SHE incluem benralizumabe e dexpramipexole.²⁸

PONTOS PRÁTICOS

- A primeira fase da investigação inicial de hipereosinofilia deve ser a procura de causas reacionais ou secundárias e terapêutica direcionada para a causa identificada.
- Se hipereosinofilia acima de 1.500/mm³ por mais de 6 meses e afastando-se doença da MO ou população linfoide T anômala, o diagnóstico de SHE idiopática é sugestivo.
- Nas SHE mieloproliferativas, deve-se afastar a presença da fusão dos genes FIP1L1-PDGFRA por FISH ou PCR.

Considerações finais

A presença de eosinofilia como um achado ao hemograma é algo frequente que pode refletir a presença de doenças comuns na população, que devem ser reconhecidas e tratadas pelo profissional que atua na atenção básica de saúde. Já a SHE é uma entidade rara que requer uma abordagem especializada para o adequado diagnóstico e tratamento da doença de base, que tem tido uma melhora no prognóstico graças a um entendimento da fisiopatologia das variantes dessa síndrome e o desenvolvimento de terapêuticas alvo.

Diagnóstico	Tratamento	Indicação	Dose	Comentários
SHE	Corticoide	1ª linha, exceto com FIP1L1/PDGFRA+	Variável	Prednisona > 40 mg redução lenta
	Hidroxiureia	2ª linha	1-3 g/dia	Ação lenta
	Vincristina	Eosinófilo > 100.000/mm³ criança	1-2 mg, EV	Ação rápida Não uso prolongado
	Outras drogas citotóxicas	Refratários a corticoide, hidroxiureia e IFN-alfa	-	Mileran e mercaptopurina ineficazes
	IFN-alfa	2º linha	1-2 UM/dia	Ação lenta
	Anti-IL-5	Experimental	< 750 mg/kg/mês	Mepolizumabe
	Ciclosporina	Variante linfoide	Dose baixa	-
	Imatinibe	FIP1L1/PDGFRA+; outras mieloproliferativas	100-400 mg/dia	Não usar para variante linfoide
	Transplante de medula óssea	FIP1L1/PDGFRA+ imatinibe resistente; FIP1L1/PDGFRA refratário e em progressão	NA	Não mieloablativo

Referências bibliográficas

- Rothenberg ME. Eosinophilia. N Engl J Med. 1998:1592-600.
- Boyce JÁ, Friend D, Matsumoto R, Austen KF, Differentiation in vitro of hybrid eosinophil/basophil granulocytes: autocrine function of eosinophil developmental intermediate. J Exp Med. 1995:49-57.
- Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. Annu Rev Immunol. 1989:145-73.
- 4. Sanderson CJ. Interleukin-5, cosinophils, and disease. Blood. 1992:3101-9.
- Resnick MB, Weller PF. Mechanisms of eosinophil recruitment. Am J Respir Cell Mol Biol. 1993:349-55.
- Wardlaw AJ, Moqbel R, Cromwell O, Kay AB. Platelet-activating factor: a potent chemotatic and chemokinetic factor for human eosinophils. J Clin Invest. 1986:1701-6.
- Rothenberg ME, Ownbwy R, Mehlhop PD. Eotaxin triggers eosinophil-selective chemotaxis and calcium flux via a distinct receptor and induces pulmonary eosinophilia in the presence of interleukin 5 in mice. Mol Med. 1996:334-48.

- Simon HU, Yousefi S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. J Immunol. 1997:3902-8.
- Mishra A, Hogan SP, Lee JJ, Foster PS, Rothenberg ME. Fundamentals signals that regulate eosinophil homing to the gastrointestinal tract. J Clin Invest. 1999:1719-27.
- Flechter S, Bain B. Diagnosis and treatment of hypereosinophilic syndrome. Curr Opin Hematol. 2007:37-42.
- Barbosa CS, Domingues ALC, Abach F, Montenegro SML, Guida U, Carneiro J, et al. An outbreak of acute schistosomiasis a Porto de Galinhas beach, Pernambuco, Brasil. Rio de Janeiro: Cad Saúde Pub. 2001:725-28.
- Aguiar-Santos AM, Andrade LD. Medeiros Z, Chieff PP, Lesaco SZ, Perez EP. Human toxocariasis: frequency of anti-toxocara antibodies in children and adolescents from and outpatient clinic for lymphatic filariasis in Recife, northeast Brazil. Rev Inst Med Trop S Paulo. 2004:81-85.
- Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. Dermatology. 2003:353-6.
- 14. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. Annu Rev Immunol. 2006:147-74.
- Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome. Curr Opin Rheumatol. 2007;25-32.
- Hogan SP, Rothenberg ME. Eosinophil Function in Eosinophil-associated Gastrointestinal Disorders. Curr Allergy Asthma Rep. 2006:65-71.
- Simon H-U, Plötz SG, Dummer R, Blaser K. Abnormal Clones of T Cells Producing Interleukin-5 in Idiopathic Eosinophilia. N Engl J Med. 1999:1112-20.

- Goltib J, Cross NCP, Gillilan DG. Eosinophilic disorders: molecular pathogenesis, new classification, and modern therapy. Best Pract Res Clin Haematol. 2006:535-69.
- Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1Li genes as a therapeutic target of Imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. N Engl J Med. 2003:1201-14.
- Bain BJ. Cytogenetic and molecular genetic aspects of eosinophilic leukaemia. Br J Haematol. 2003:173-9.
- Lemery RJ, McCoy JP. Multilineage involvement of the fusion gene in patients with FIP1L1/PDGFRA-positive hypereosinophilic syndrome. Br J Haematol. 2005;286-92.
- Schleimer RP, Bochner BS. The effect of glucocorticoids on human eosinophils. J Allergy Clin Immunol. 1994:1202-03.
- Roufousse F, Cogan E, Goldman M. The Hypercosinophilic Syndrome Revisited. Annu Rev Med. 2003:169-84.
- Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ, Nutman TB, Rothenberg ME, Simon H-U, et al. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: A workshop summary report. J Allergy Clin immunol. 2006:1292-302.
- Egan RW, Arthwahl D, Chou CC, Emtage S, John CH. Inhibition of pulmonary eosinophilia and hyperreactivity by antibodies to interleukin-5. Int Arch Allergy Immunol. 1995:321-22.
- Gleich GJ, Leiferman KM, Pardanani A, Teferri A, Butterfield JH. Treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesilate. Lancet. 2002:1577-78.
- 27. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. Blood. 2009:3736-41.

Elvira Deolinda Rodrigues Pereira Velloso Vera Lucia Aldred

SUMÁRIO

Introdução, 217

Definição, 217

Dados epidemiológicos, 217

Etiologia e fisiopatologia, 218

Aspectos clínicos, 218

Aspectos diagnósticos, 219

Achados morfológicos, 219

Achados citogenéticos, 221

Estudos imunofenotípicos, 222

Exclusão de doenças, 223

Classificações e entidades especiais, 223

Classificação FAB, 223

Classificação da OMS, 223

Entidade especial – SMD da infância, 223

Entidade especial - SMD relacionada à terapêutica, 225

Prognóstico, 225

Tratamento, 227

Terapêuticas utilizadas na SMD, 228

Considerações finais, 230

Referências bibliográficas, 231

Sites recomendados, 232

Introdução

As síndromes mielodisplásicas (SMD) são as neoplasias de medula óssea mais prevalentes, particularmente na população com mais de 60 anos de idade. São doenças clonais adquiridas e heterogêneas, que abrangem um amplo espectro clínico e morfológico da medula óssea e sangue.

Descritas pela primeira vez no início do século XX, receberam uma série de sinonímias, como anemia refratária, anemia pseudoaplástica, pré-leucemia, leucemia oligoblástica, smoldering leukemia e displasia hemopoética. Esses termos retratam as características marcantes dessas doenças, como refratariedade à terapêutica, tendência à evolução para leucemia e anormalidade morfológica (displasia) da medula óssea. A padronização da doença em cinco subtipos foi feita pelo grupo cooperativo franco-americano-britânico (FAB) em 1982¹. Em 1999, uma

nova classificação foi feita pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a qual sofreu pequenas modificações em 2008^{2,3}. Essas classificações, além da importância na padronização da doença, têm grande valor prognóstico e vêm adaptando subtipos com características genéticas e de resposta a terapêuticas específicas.

Definição

As SMD são doenças clonais da medula óssea, que primariamente afetam indivíduos idosos. Caracterizam-se pelo envolvimento de célula progenitora hemopoética, com hemopoese ineficaz, anômala (displástica), medula óssea geralmente hipercelular, citopenias periféricas e tendência à evolução para leucemias agudas⁴.

Dados epidemiológicos

A incidência das SMD é estimada em 5:100.000 habitantes por ano na população geral e se eleva para 20 a 50 por 100.000 pessoas por ano na população acima de 60 anos; cerca de 15.000 casos novos são diagnosticados nos Estados Unidos a cada ano. A doença é duas vezes mais comum que a leucemia mieloide aguda (LMA) e mais prevalente que a leucemia linfocítica crônica, a forma de leucemia mais comum no ocidente. Homens são mais atingidos do que mulheres, na proporção de 1,5:1. Há evidências de que agentes ambientais e ocupacionais (particularmente o benzeno) possam aumentar o risco de seu aparecimento. Em 10% dos casos a doença ocorre após exposição a quimioterápicos e/ou radioterapia, caracterizando as SMD relacionadas à terapêutica (SMD- -t). A doença também pode evoluir de doenças medulares relacionadas, como hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) e aplasia medular. Anormalidades genéticas como anemia de Fanconi, síndrome de Bloom e síndrome de Down predispõem a SMD na infância⁵. Raros casos de SMD familiar têm sido descritos, como a plaquetopenia familiar como propensão a neoplasias mieloides (associada à mutação constitutiva do gene RUNXI), a SMD/LMA familiar com mutação do gene GATA2 e a SMD com monossomia 7 familiar⁶.

Etiologia e fisiopatologia

A falência medular nas SMD decorre da eritropoese ineficaz, da apoptose exacerbada da células hematopoéticas e da proliferação celular inadequada do clone neoplásico (Figura 1). Os mecanismos precisos responsáveis pelo início das SMD são desconhecidos, podendo a lesão inicial da célula progenitora decorrer de insultos herdados ou adquiridos. Sabe-se que aproximadamente 90% dos pacientes com SMD apresentam uma ou mais mutações oncogênicas, envolvendo genes associados ao splicing de RNA (SF3B1, SRSF2, U2AF1 e ZRSR2), metilação de DNA (TET2, DNMT3A e IDH1/2), modificação da cromatina (ASXL1 e EZH2), regulação da transcrição (RUNX1), reparo do DNA (TP53), transdução de sinal (CBL, NRAS e KRAS) e complexo da coesina (STAG2)⁷.

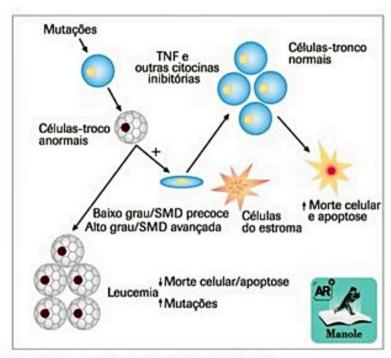


Figura 1. Esquema da fisiopatologia nas SMD.
Fonte: Adaptada de Verma A. The MDS News, volume 11, 2006.

Existem evidências de que, na fase inicial, citocinas inibitórias tenham papel na falta de produção de células do sangue. Postula-se que as células do clone anormal interajam com células do estroma medular e células imunes, levando à proliferação exacerbada de TNF-alfa, TGF-beta e IL-1-beta, causando uma inflamação da medula óssea. As células normais hematopoéticas morrem sob ação dessa tempestade de citocinas. A apoptose intramedular excessiva parece ser mediada pela via Fas, sendo particularmente importante nas SMD com baixa porcentagem de blastos. Esse papel imune está bem documentado e in vitro observa-se que tanto a depleção de células T como a incubação com ciclosporina aumenta a formação de colônias eritroides e granulocíticas nas SMD.

As lesões genéticas iniciais (ou primárias) facilitam a aquisição de lesões secundárias caracterizadas por ganhos e perdas de regiões cromossômicas específicas que resultam na progressão do clone neoplásico com prejuízo da maturação celular, aumento na taxa de morte celular intramedular, causando graus variados de citopenias no SP (Figura 2). Em fases avançadas, ocorre o aumento no número de células imaturas (blastos) na MO e SP, resultando na evolução para LMA. O clone neoplásico gera elementos disfuncionais, com reduzida atividade bactericida dos neutrófilos e defeitos nas funções plaquetárias, tornando o paciente propenso a quadros infecciosos e sangramentos⁸.

Aspectos clínicos

As SMD são doenças da idade avançada, com mediana de idade ao diagnóstico de 70 anos. A mielodisplasia da infância é muito rara, constituindo entidade à parte e será abordada em item posterior. Homens são mais afetados do que mulheres, relação de 1,5:1.

Na maior parte das vezes a doença é primária, também denominada de SMD de novo. A SMD secundária, que ocorre após tratamento com quimioterápicos ou radioterapia, é denominada SMD relacionada à terapêutica (SMD-t). A mielodisplasia primária é geralmente idiopática, apesar de em raros casos ter componente familiar ou ocorrer após doença hematológica prévia, como a anemia aplástica ou hemoglobinúria paroxística noturna.

Grande parte dos pacientes adultos e com SMD primária são assintomáticos, sendo investigados por alteração de hemograma de rotina, que geralmente inclui uma ou mais citopenias ou macrocitose. As queixas principais dos pacientes incluem astenia (30-87% dos casos), perda de peso (30%), sangramento cutâneo-mucoso (15-48%), infecções (10%) e febre de origem indeterminada (5%). Doenças inflamatórias, como vasculite cutânea, polimialgia reumática e condrites podem estar associadas.

A maioria dos pacientes com mielodisplasia são anêmicos, com refratariedade ao uso de folato e vitamina B12. Infecções bacterianas, como pneumonias e abscessos cutâneos, são as predominantes; infecções fúngicas ou virais raramente ocorrem ao diagnóstico. Essas infecções podem decorrer da neutropenia ou podem refletir alterações funcionais dos neutrófilos e monócitos. Sangramento cutâneo-mucoso decorre da trombocitopenia e também de disfunção plaquetária, havendo risco aumentado de sangramento durante cirurgias ou após traumas. Apesar de doenças autoimunes não serem mais prevalentes em pacientes com SMD do que na população de igual faixa etária, inúmeras doenças inflamatórias são reportadas nesses pacientes, como síndrome de Sweet (dermatite neutrofilica), vasculites cutâneas e condrites. Não parece haver aumento de neoplasias sólidas nos pacientes com SMD, mas tem sido relatado aumento na incidência de doenças linfoproliferativas.

O exame físico não mostra adenomegalias ou visceromegalias, à exceção da esplenomegalia, que pode ser observada em casos de leucemia mielomonocítica crônica.

As causas de morte nesses pacientes incluem as comorbidades inerentes a faixa etária, infecções e sangramentos decorrentes das citopenias e transformação para

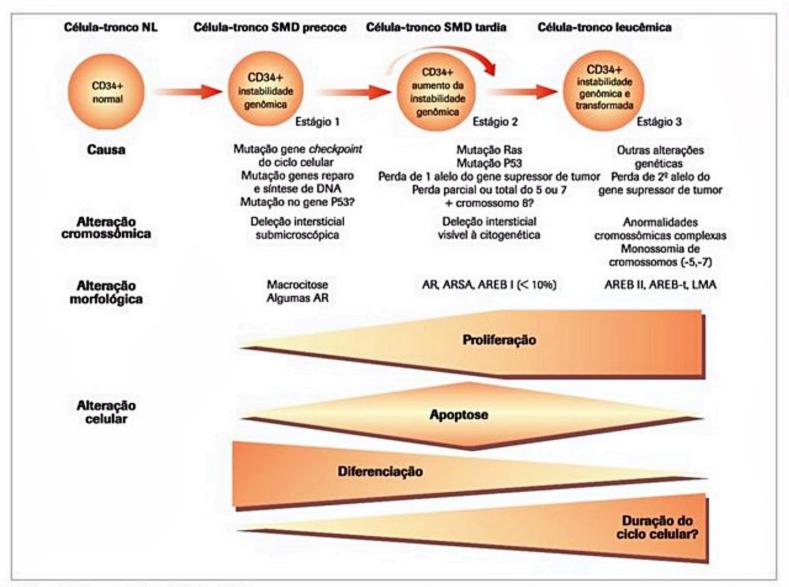


Figura 2. Esquema da evolução da SMD.

Fonte: Adaptada de Mufti GJ. The MDS News, volume 4, 1999.

a leucemia aguda. Cerca de 30% dos pacientes vêm a óbito por transformação leucêmica e 30% falecem por complicações infecciosas. As comorbidades dos pacientes, particularmente as insuficiências cardíaca, coronariana e cerebral, são causa de óbito em grande parte dessa população, e são agravadas pela anemia, de difícil compensação na fase final da doença.

Aspectos diagnósticos

O diagnóstico envolve achados clínicos, morfológicos (sangue e medula óssea) e citogenéticos (estudo do cariótipo da medula óssea, podendo ser complementado pela técnica de FISH). O diagnóstico de SMD se baseia na presença de displasia medular envolvendo uma ou mais linhagens hemopoéticas (série eritroide, granulocítica e megacariocítica) e uma ou mais citopenias periféricas. Deve ser salientada a importância da exclusão de doenças que cursam com citopenias e displasias medulares. Testes imunofenotípicos podem auxiliar em alguns casos de dificil diagnóstico, assim como no futuro a detecção de mutações somáticas também pode ter seu papel no diagnóstico diferencial com quadros reacionais.

Achados morfológicos

Sangue periférico: presença de uma ou mais citopenias, e a maior parte dos pacientes ao diagnóstico apresenta anemia, cerca de 60% neutropenia e 50% trombocitopenia. Em alguns casos pode haver macrocitose isolada, leucocitose às custas do aumento de monócitos (leucemia mielomonocítica crônica) e trombocitose (síndrome do 5q-). A anemia é do tipo normocítica ou macrocítica com reticulocitopenia. A análise cautelosa do esfregaço pode evidenciar a presença de neutrófilos hipossegmentados (pseudoanomalia de Pelger-Huet), monocitose, plaquetas com grânulos anômalos ou macroplaquetas e células blásticas (Figuras 3 a 5).

Aspirado de medula óssea: a medula óssea é normo ou hipercelular em cerca de 80% dos casos, apresentando displasia em uma ou mais linhagens (displasia é conceituada como a presença de anormalidade morfológica em pelo menos 10% das células de determinada linhagem). A diseritropoese pode se manifestar por células megaloblastoides, com retardo maturativo entre núcleo-citoplasma, presença de células multinucleares, com fragmentação nuclear, pontes internucleares e presença

de sideroblastos em anel, na coloração de Perls. A disgranulopoese se manifesta por alteração da segmentação do núcleo (hipo ou hipersegmentação) e dos grânulos citoplasmáticos (hipogranulação ou grânulos grosseiros), alteração do escalonamento maturativo e presença de aumento de mieloblastos. Um dos achados mais característicos das SMD é a hipossegmentação nuclear e hipogranulação dos neutrófilos. A dismegacariopoese pode se manifestar pela presença de formas pequenas (micromegacariócitos), formas monolobadas grandes e células com anormalidades na segmentação com núcleos múltiplos e separados (Figuras 6 a 9).

Biópsia de medula óssea: a histologia medular auxilia no diagnóstico das síndromes mielodisplásicas, sendo mais eficaz na avaliação da celularidade, da arquitetura medular e da dismegacariopoese. Em casos em que o aspirado medular é pobre, como na mielodisplasia hipocelular e na mielodisplasia hiperfibrótica, a biópsia medular é obrigatória. A presença de células imaturas da linhagem mieloide em posição central na medula, longe das trabéculas ósseas, achado conhecido por ALIP (abnormal localization of immature precursors), e a presença de

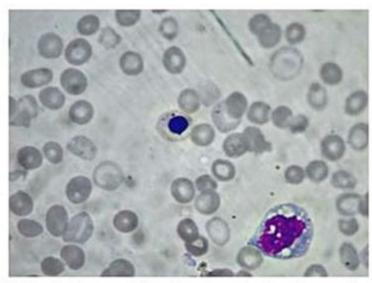
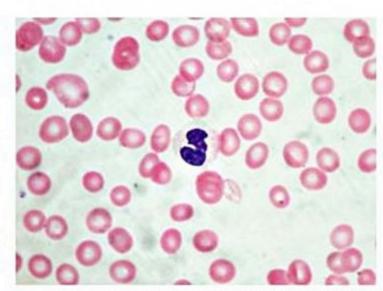


Figura 3. Sangue periférico (coloração de Leishman): macrocitose, eritroblasto com pontilhado basófilo, célula monocitoide.



■ Figura 4. Sangue periférico (coloração de Leisman): macrocitose, neutrófilo hipogranular, diminuição de plaquetas.

agrupamentos de megacariócitos anômalos auxiliam no diagnóstico (Figura 10A). O estudo imuno-histoquímico auxilia a definir alterações displásicas e arquiteturais das diferentes linhagens celulares, assim como a proporção e

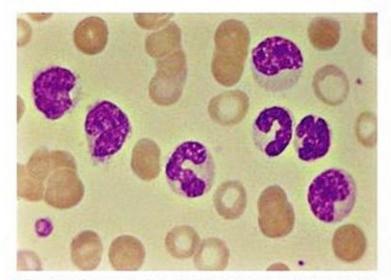


Figura 5. Sangue periférico (coloração de Leisman): monocitose.

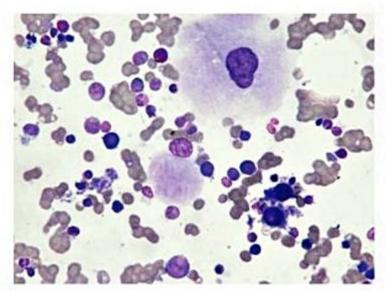
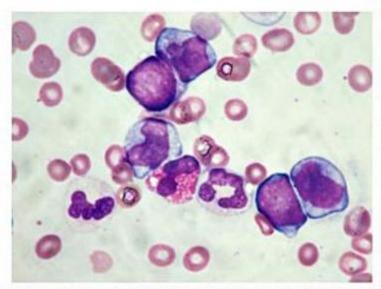


Figura 6. Aspirado medular (coloração de Leishman). Dismegacariopoese: megacariócitos mononucleares e micromegacariócitos.



■ Figura 7. Aspirado medular (coloração de Leishman). Disgranulopoese: Presença de neutrófilos hipogranulares e aumento de células blásticas.

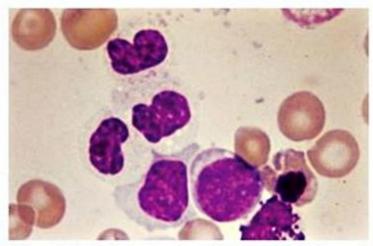


Figura 8. Aspirado medular (coloração de Leishman). Disgranulopoese: presença de neutrófilos hipogranulares e hipossegmentados (pseudoanomalia de Pelger Huet) e presença de célula blástica.

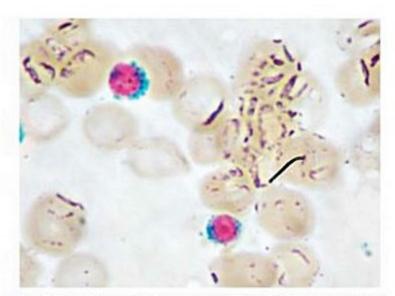


Figura 9. Aspirado medular (coloração de Perls). Diserítropoese: presença de sideroblastos em anel.

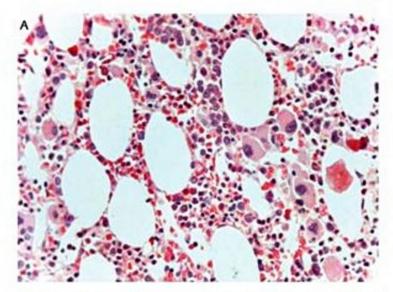
distribuição de blastos CD34 positivos (Figura 10B). Sugere-se um painel mínimo para marcadores de células imaturas (CD34 e CD117), de linhagem megacariocítica (CD61, CD42 e FVIII) e para mastócitos (triptase)⁹.

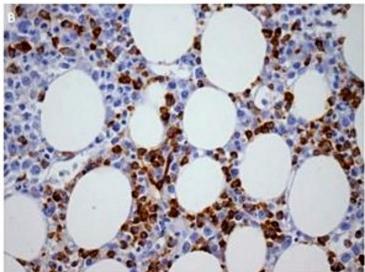
Achados citogenéticos

A análise citogenética é imprescindível nas SMD, sendo importante tanto no diagnóstico como no prognóstico da doença, além de auxiliar no entendimento fisiopatológico da doença e orientação terapêutica.

Alterações citogenéticas clonais ocorrem em 30 a 60% das SMD primárias e em 80 a 90% das SMD-t. Entre as SMD primárias, são mais observadas nos subtipos AREB e AREBt (60-70%) do que nas AR e ARSA (30-25%), segundo a classificação FAB. Pela classificação da OMS, as anormalidades citogenéticas ocorrem mais comumente na AREB2 (50-75%), AREB1 (50%) e CRDM (50%) do que na AR (25%) e ARSA (10%).

Não existem anormalidades específicas nas SMD, havendo predomínio de aneuploidias e deleções cromossômicas. As anormalidades mais frequentemente observa-





■ Figura 10. (A) Biópsia de medula óssea na SMD: hipercelularidade global, com retardo maturativo da série granulocítica e inúmeros megacariócitos hipolobados. (B) Imuno-histoquímica de biópsia de medula óssea em SMD de alto risco: imunoexpressão de CD34 em aproximadamente 20% das células.

das incluem a deleção do braço longo do cromossomo 5 (5q-), trissomia de cromossomo 8 (+8), monossomia do cromossomo 7 (-7), deleção do braço longo do 11 (11q-), do cromossomo 20 (20q-), do cromossomo 7 (7q-) e deleção do braço curto do cromossomo 12 (12p-). Outros cromossomos muitas vezes envolvidos são o 13, 17, 21, X e Y (Figuras 11 e 12).

Algumas alterações citogenéticas se associam especificamente com entidades clínicas. Em especial, temos a
síndrome do 5q-. Essa entidade foi descrita inicialmente
por Van den Berghe e hoje é citada como entidade à parte pela classificação da OMS. Caracteriza-se por acometer mais mulheres, apresentando-se com anemia macrocítica, contagem de plaquetas normais ou aumentadas,
discreta leucopenia, baixa porcentagem de blastos, megacariócitos mononucleados na medula e baixa taxa de evolução leucêmica. A deleção intersticial envolve a banda
q31.1, levando à haploinsuficiência de alguns genes, como
o RPS14. Existe alta taxa de resposta hematológica e citogenética à lenalidomida¹⁰. A Tabela 1 mostra as anormalidades citogenéticas encontradas nas SMD, sua frequência, alterações gênicas envolvidas e o fenótipo da doença.

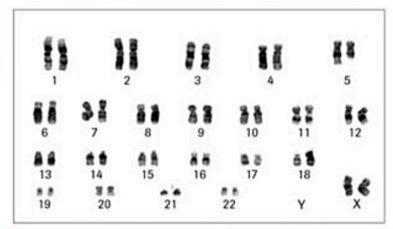
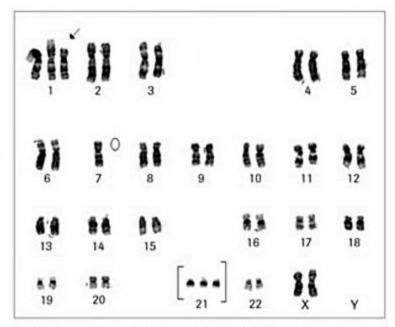


Figura 11. Cariótipo (bandamento G): presença de deleção do braço longo do cromossomo 5.



■ Figura 12. Cariótipo (bandamento G): presença de t (1;7) e trissomia da cromossomo 21. A translocação 1;7 é uma anormalidade que resulta em trissomia parcial do cromossomo 1 e perda do braço longo do cromossomo 7 (7q-).

As anormalidades citogenéticas são variáveis de impacto no prognóstico nas SMD. No estudo do IPSS (International Prognostic Score System) foram definidas três categorias de riscos¹¹. Recentemente, uma nova classificação de risco citogenético foi definida, englobando cinco categorias de risco associadas a diferentes evoluções para óbito e LMA¹².

Estudos imunofenotípicos

A citometria de fluxo pode auxiliar no diagnóstico de casos em que persiste a dúvida sobre citopenia clonal ou reacional (i.e., a análise morfológica do sangue e medula óssea revelam poucas atipias, o estudo citogenético é normal e as causas mais comuns de displasias reacionais foram descartadas).

O estudo imunofenotípico nas SMD tem sido utilizado visando: detectar expressões anômalas de antígenos celulares relacionados a linhagem e maturação das diversas séries hemopoéticas, detectar aumento de células CD34,

Anormalidade	Frequência	Gene(s) envolvido(s)	Fenótipo Síndrome 5q- (alguns casos)	
-5/5q-	10 . 40 (SMD-T)	RPS14, EGR1, miR-145, miR-146a, SPARC, CDC2SC		
-7/7q-	10,50 (SMD-T)	EZH2, CUNX1		
+8	10			
del(9q)				
I(17q) / t(17p)	3-5	TP53	Pseudo Pelger Huet	
-13/13q-	3			
del(11q)	3	MLL e CBL (alguns casos)	Sideroblastos em anel	
del(12p) t(12p)	3	ETV6 (alguns casos)		
del(20q)	5-8			
ldic(X)(q13)	1-2			
-Y	596			
UPD em 4q24	20	TET2		
t(11;16) (q23;p13,3)	3 (SMD-T)	MLL, CREBBP		
t(3;21) (q26.2;q22.1)	2 (SMD-T)	MDS1-EVII, RUNXI		
t(6;9)(p23;q34)	<1	DEK-NUP214	Basofilia	
t(2;11) (p21;q23)	<1	miR-125-1		
inv(3) (q21q26.2)	<1	MDS1-EVI-1, RPN1		
t(1;3) (p35.3;q21.2)	<1	PRDM16, MDS1-EVI1	Plaquetose, dismegacariopoese	

que se relacionam com os blastos, e detectar aumento da taxa de apoptose celular¹³.

As linhagens celulares mieloide e eritroide são mais bem estudadas do que a megacariocítica. Consideram-se alterações específicas de mielodisplasia: perda parcial ou total de um antígeno em pelo menos 10% das células da população em interesse, parada de maturação, expressão assíncrona de dois antígenos durante a maturação, expressões aberrantes de antígenos e hipogranularidade dos neutrófilos visualizada por diminuição do SSC (side scatter). Todas essas alterações devem ser correlacionadas com a morfologia da amostra analisada.

Em relação ao estudo da taxa de apoptose, estudos com citometria de fluxo usando a anexina V demonstraram aumento da apoptose nas SMD com baixa porcentagem de blastos, podendo esse dado auxiliar no diagnóstico das SMD em fases iniciais. A anexina V é um anticoagulante proteico que tem a capacidade de se ligar a fosfatidilserina, fosfolípide que no início da apoptose é translocado para a face externa da membrana celular.

Exclusão de doenças

Várias condições clínicas podem cursar com pancitopenia, macrocitose e displasia medular. Em casos de difícil diagnóstico, sobretudo quando não há aumento de blastos, hipossegmentação de neutrófilos, sideroblastos em anel, anormalidades citogenéticas clonais, há necessidade de se distinguir a anemia refratária de causas reacionais e potencialmente reversíveis. A deficiência de vitamina B12 ou folato, exposição recente a agentes mielotóxicos e uso de fatores de crescimento hemopoéticos devem ser descartados. Devem ser pesquisadas doenças autoimunes, renais, hepáticas, hipotireoidismo, infecções virais (parvovirus B19, HIV) e etilismo.

Em relação a doenças medulares, o diagnóstico diferencial se faz com a anemia aplástica e com a mielofibrose idiopática. A SMD hipocelular é entidade definida histologicamente, na presença de celularidade inferior a 30% para pacientes menores de 60 anos ou de 20% para pacientes com mais de 60 anos. Ela é mais observada nas SMD-t, mas pode ser vista em cerca de 20% das SMD primárias, chegando a 45% em algumas casuísticas nacionais. O diagnóstico é feito pela distorção da arquitetura e pela presença de atipias celulares, particularmente pela presença de agrupamentos de megacariócitos displásicos. Em algumas situações, a presença de maior número de células CD34 e/ou de células em proliferação, exibindo marcadores como o PCNA (antígeno de proliferação celular), pode ajudar na distinção entre SMD hipocelular e aplasia14. As SMD hiperfibróticas são observadas em cerca de 10% dos casos, fazendo diagnóstico diferencial com a mielofibrose idiopática. Apresentam em comum o aspirado seco e a presença de proliferação reticulínica e colagênica na medula óssea, mas a SMD apresenta maior grau de dispoese medular, menor visceromegalia, menor grau de reação leucoeritroblástica e menor quantidade de hemácias em lágrima no sangue periférico. A presença da mutação V617F no gene JAK2 pode direcionar o diagnóstico mais para síndrome mieloproliferativa do que mielodisplástica. Contudo, casos de SMD, como ARSA com trombocitose com a mutação, já foram descritos, mostrando a intersecção dessas doenças.

Classificações e entidades especiais

Classificação FAB

A classificação FAB, de 1982, estabeleceu cinco subtipos de SMD: anemia refratária (AR), AR com sideroblastos em anel (ARSA), AR com excesso de blastos (AREB), AREB em transformação (AREBt) e leucemia mielomonocítica crônica (LMMC). Essa classificação se baseia em achados de sangue periférico (porcentagem de blastos e número absoluto de monócitos) e de medula óssea (porcentagem de blastos, presença de bastonetes de Auer e porcentagem de sideroblastos em anel na coloração de Perls). A presença de mais de 30% de blastos define leucemia aguda (Tabela 2)¹. Essa classificação foi de grande valor, estabelecendo subtipos de bom (AR e ARSA) e mau prognóstico (AREB e AREBt), em relação à sobrevida e ao risco de transformação leucêmica. A mediana de sobrevida para a AR é estimada em 50 (18-64) meses, para a ARSA em 51 (14-76+) meses, para a AREB em 11 (7-16) meses, para a AREB em 5 (2,5-11) meses e para a LMMC em 11 (9-60) meses. O risco de transformação leucêmica para a AR, ARSA, AREB, AREBt e LMMC se situa em 12, 8, 44, 60 e 14%, respectivamente.

	% blasto SP	% blasto MO	Outros		
AR	1	< 5			
ARSA	≤1	< 5	Sideroblastos em anel > 15%		
AREB	≤5	5-20	-		
AREBt*	>5*	> 20 e < 30*	Bastonete de Auer*		
MMC <5		< 20	Monócito > 1.000/mm³		

Classificação da OMS

A classificação da OMS foi publicada em 1999, com algumas modificações em 2001, incluindo, além da porcentagem de blastos em SP e MO, critérios de displasia em uma ou mais linhagens e critérios citogenéticos. O valor de corte para a separação das SMD e das LMA foi reduzido para 20% de blastos, excluindo-se a AREBt. A LMMC foi excluída das SMD e incluída no grupo das síndromes mieloproliferativas/síndromes mielodisplásica (SMP/SMD). Portadores de AR e ARSA pela FAB e com displasia em linhagens granulocítica ou megacariocítica, foram incluídos no grupo de citopenia refratária com displasia de múltiplas linhagens (CRDM). A AREB foi subdividida em duas e foi incluída a síndrome do 5q-, além do grupo das SMD inclassificáveis^{2,15}.

A classificação atual das SMD pela OMS é datada de 2008 e está descrita na Tabela 316.

A classificação da OMS tem se mostrado de grande valor na clínica, reconhecendo entidades de diferentes riscos para óbito e transformação leucêmica e subtipos com resposta a drogas específicas (síndrome do 5q- e resposta à lenalidomida). Nessa classificação os subtipos de melhor prognóstico são a síndrome do 5q-, CRDU e ARSA, seguidos pela CRDM, AREB1 e AREB2¹⁷.

Entidade especial - SMD da infância

As SMD das crianças compreendem um grupo de patologias bastante diversas em relação às dos adultos. São doenças raras, com incidência de 0,8 casos/milhão nos Estados Unidos, compreendendo cerca de 10% dos casos de LMA. Ocorre associação com anormalidades genéticas constitucionais e síndromes de instabilidade cromos-

Тіро	SP	MO
Citopenia refratária com displasia unilinhagem (CRDU) Anemia refratária (AR) Neutropenia refratária (NR) Trombocitopenia refratária (TR)	Unicitopenia ou bicitopenia* Nenhum ou raros blastos (< 1%)**	Displasia unilinhagem: ≥ 10% das células em 1 linhagem mieloide < 5% de blastos < 15% dos precursores eritroides são sideroblastos em anel
Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA)	Anemia Ausência de blastos	≥ 15% dos precursores eritroides são sideroblastos em anel Apenas displasia de série vermetha < 5% blastos
Citopenia refratária com displasia multilinhagem (CRDM)	Citopenia(s) 0 ou raros blastos Sem Auer < 1.000/mm³ monócitos	Displasia ≥ 10% células. Em ≥ 2 linhagens mieloides < 5% dos blastos Sem bastonete de Auer ± 15% dos sideroblastos em anel
Anemia refratária com excesso de blastos tipo 1 (AREB-1)	Citopenia(s), < 5% de blastos** Sem bastonetes Auer < 1.000/mm³ monócitos	Displasia de 1 ou mais linhagens 5-9% de blastos** Sem bastonetes de Auer
Anemia refratária com excesso de blastos tipo 2 (AREB-2)	Citopenia(s), 5-19% de blastos, com ou sem Auer < 1.000/mm³ monócitos	Displasia de 1 ou mais linhagens 10-19% de blastos Com ou sem Auer***
Síndrome mielodisplásica – inclassificável (SMD-I)	Citopenia ≤ 196 de blastos**	Displasia inequívoca em menos de 10% das células em 1 ou mais linhagens mieloides acompanhados por uma anormalidade citogenética considerada evidência presumptiva do diagnóstico de SMD < 5% de blastos
SMD associada a del(5q) isolada	Anemia, número de plaquetas normais ou aumentadas, < 1% de blastos	Megacariócitos hipolobados < 5% de blastos Citogenética com 5q- isolado Sem bastonete de Auer

sômica, como síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, neurofibromatose, anemia de Fanconi, ataxia telangectasia, síndrome de Bloom, xeroderma pigmentoso e síndrome de Li-Fraumeni.

Nas crianças, a anormalidade citogenética mais comumente encontrada é a monossomia do cromossomo 7, seguida pela deleção do braço longo do 7 (7q-) e trissomia do cromossomo 8.

Apesar da classificação FAB ainda ser utilizada em várias casuísticas de SMD da infância, ela parece ser menos adequada do que no caso de adultos, assim como a classificação da OMS. Os subtipos ARSA e a síndrome do 5q-praticamente não ocorrem nas crianças, sendo os subtipos mais observados a leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) e a AREB e AREBt. Alguns sistemas próprios para a classificação da SMD infantil têm sido descritos, como a classificação proposta por Hasle, que se baseia na classificação da OMS para as SMD e SMP da infância (Tabela 4)¹⁸.

Também sistemas de risco utilizados em adultos, como o IPSS, não parecem ser adequados para a faixa pediátrica, e toda criança com mielodisplasia deve ser considerada de alto risco. A única terapia de cura é o transplante de células-tronco alogênico, e todo o empenho deve ser feito para a busca de doadores aparentados ou não.

Em estudo realizado pelo Grupo Cooperativo Brasileiro de Síndrome Mielodisplásica em Pediatria (CGB--SMD-PED), 93 casos foram confirmados como SMD no período de 1983 a 2003; destes, 36,5% evoluíram para leucemia aguda, sendo as infecções a mais frequente causa de óbito¹⁹.

Tabela 4. Classificação da OMS adaptada para as SMD e SMP pediátricas™

SMD

CR (< 2% blastos SP e < 5% blastos MO)
AREB (2-19% blastos SP e 5-19% blastos MO)
AREBt (20-29% blastos SP ou MO)

SMD/SMP

LMMJ

LMMC (apenas secundária) LMC Ph-

Síndrome de Down

Mielopoese anormal transitória

CR: citopenia refratária; LMA: leucemia mieloide aguda; LMC Ph-: leucemia mieloide crônica cromossomo Philadelphia negativo; LMMU: leucemia mielomonocítica juvenil.

Entidade especial — SMD relacionada à terapêutica

As SMD que ocorrem após o uso de quimioterápicos e/ou radioterapia são denominadas SMD relacionadas a terapêutica (SMD-t) e decorrem do sabido efeito leucemogênico desses agentes. São doenças clonais agressivas, com características diferentes das SMD de novo: acometem mais pacientes jovens, com pancitopenia acentuada, menor porcentagem de blastos na medula óssea, alta incidência de displasia multilinhagem, alta incidência de anormalidades citogenéticas clonais, envolvendo monossomias e deleções dos cromossomos 5 e 7 ou cariótipos complexos, e alta taxa de fibrose e hipocelularidade medulares²⁰.

As SMD-t correspondem a cerca de 10% das SMD. Ocorrem em média 4 a 7 anos após a exposição a gentes quimioterápicos, geralmente alquilantes. Pacientes portadores de linfomas de Hodgkin e não Hodgkin, mieloma múltiplo e neoplasias gastrointestinais estão entre os mais afetados. Outra população em risco são os pacientes submetidos a regimes de condicionamento pré-transplante de células-tronco. Também têm sido descritos casos de pacientes tratados com outros agentes citotóxicos, como azatioprina, cladibrina e fludarabina.

O curso clínico é desfavorável, com grande parte dos pacientes evoluindo para óbito em 5 a 7 meses, muitas vezes em fase de mielodisplasia, antes da evolução para leucemia aguda⁴.

Prognóstico

A análise de variáveis associadas a prognóstico tem sido bastante estudada por conta da heterogeneidade das SMD. Algumas das variáveis clínicas e laboratoriais estudadas incluíram: idade, sexo, mielodisplasia primária ou relacionada a terapêutica, gravidade e número de citopenias, determinação sérica de albumina, DHL, porcentagem de blastos na medula óssea, número de linhagens acometidas, presença de ALIP na histologia medular, anormalidades citogenéticas, marcadores imunofenotípicos das células blásticas, padrão de apoptose em células precursoras medulares, expressão gênica, dependência transfusional, sobrecarga de ferro corpóreo, entre outras. De forma geral, as SMD-t estão associadas a mau prognóstico e os fatores analisados dizem respeito apenas as SMD de novo.

Variáveis associadas a prognóstico em análise multivariada têm sido utilizadas para criar escores de prognóstico.

O primeiro sistema de escore para prognóstico das SMD foi o escore de Bournemouth, que foi capaz de discriminar três grupos de risco para evolução para óbito e transformação leucêmica, utilizando apenas o valor de hemoglobina, neutrófilos, plaquetas e a porcentagem de blastos medulares²¹. Escores modificados foram descritos pelo grupo de Düsseldorf (incluindo parâmetro DHL), pelo grupo espanhol (estratificando a porcentagem de blastos na MO), pelo francês e japonês (incluindo dados citogenéticos)²²⁻²⁴.

O escore de prognóstico mais utilizado é o IPSS (International Prognostic Scoring System), desenvolvido em 1997, a partir de pacientes com SMD de novo procedentes de casuísticas europeias, japonesa e americana. As variáveis de prognóstico incluem a porcentagem de blastos na medula, alterações cariotípicas e número de citopenias. As alterações cariotípicas foram definidas como de bom prognóstico (cariótipo normal, ou com anormalidades isoladas 5q-, 20q-, -Y), mau prognóstico (três ou mais anormalidades ou alteração do cromossomo 7) ou prognóstico intermediário (demais anormalidades citogenéticas). As citopenias foram definidas como hemoglobina < 10g/dL, neutrófilos < 1.800/mm³ e plaquetas < 100.000/mm3. De acordo com as pontuações das três variáveis, foram criados quatro grupos de risco. O IPSS ainda alocou a idade como uma variável de risco, criando curvas de sobrevida e transformação leucêmica para os quatro grupos de risco e, de acordo com idade, superior ou inferior a 60 anos11.

O sistema de escore WPSS (WHO Classification-Based Prognostic Scoring System) inclui como parâmetros: a classificação da OMS, o cariótipo (segundo critérios do IPSS) e a necessidade transfusional. Por meio desses parâmetros, foram criados cinco grupos de risco: muito baixo (escore 0), baixo (escore 1), intermediário (2), alto (3-4), muito alto risco (escore 5-6)²⁵.

Recentemente, o IPSS foi revisado (R-IPSS), foram incorporadas novas categorias de risco para as anormalidades citogenéticas¹² (Figura 13) e modificadas as variáveis associadas a citopenias e porcentagem de blastos na medula óssea²⁶.

Os sistemas de escore prognóstico mais utilizados em SMD de novo estão descritos na Tabela 5.

	IPPS		WPSS		IPSS-R	
Parametros	Nº citopenias	0-1 (0) WHO 2-3 (0,50)	WHO	AR, ARSA, 5q-(0) CRDM (1) AREB-1 (2)	Hb	> 10 (0) 8-10 (1) < 8 (1,5)
				AREB-2 (3)	Plaquetas	> 100 mil (0) 50-99 mil (0,5) < 50 mil (1)
				Neutrófilos	>800 (0) <800 (0,5)	

IPPS		WPSS		IPSS-R		
Parâmetros	Cariótipo	Bom (0) Intermediário (0,5) Ruim (1)	Cariótipo	Born (0) Intermediário (1) Ruim (2)	Cariótipo	Muito bom (0) Bom (1) Intermediário (2) Ruim (3) Muito ruim (4)
	Blastos MO (%)	< 5 (0) 5-10 (0,5) 11-19 (1,5) 20-30 (2)	Necessidade regular TX	Não (0) Sim (1)	Blastos MO (%)	> 2 (0) 3-4 (1) 5-10 (2) >10 (3)
Grupo de risco	Baixo (0) Intermediário 1 (0,5-1) Intermediário 2 (1,5-2) Alto (> 2,5)		Muito baixo (0) Baixo (1) Intermediário (2) Alto (3-4) Muito alto (5-6)		Muito baixo (1,5) Baixo (1,5-3) Intermediário (> 3-4,5) Alto (> 4,5-6) Muito alto (>6)	
Sobrevida (anos), de acordo com o escore			Muito baixo (11,3) Baixo (5,2) Intermediário (3,6) Alto (1,6) Muito alto (0,7)		Muito baixo (não a Baixo (10,8) Intermediário (3,1) Alto (1,4) Muito alto (0,7)	

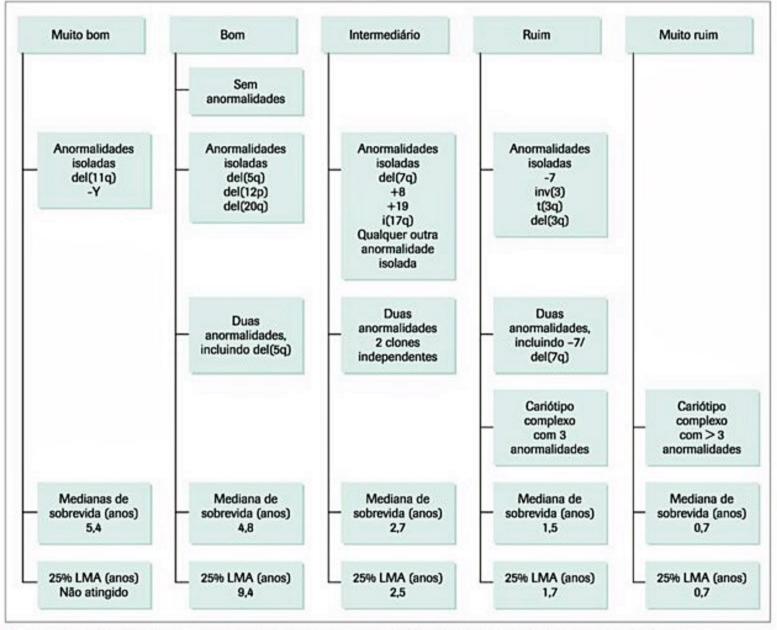


Figura 13. Categorização das anormalidades citogenéticas com mediana de sobrevida e risco de transformação leucêmica 12.06.

Em casuística nacional, consistindo de 235 pacientes portadores de SMD primária diagnosticados em dois centros universitários de São Paulo (HCFMUSP e Unifesp), foram analisadas as sobrevidas globais e o risco de transformação leucêmica de acordo com as classificações WHO e FAB e de acordo com os sistemas de escore IPSS e WPSS. Em todas as análises observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os subtipos categorizados nessas classificações (Tabela 6 e Figura 14)²⁷.

Tabela 6. Mediana de sobrevida global e risco de transformação leucêmica obtidos para os subtipos das classificações WHO, FAB, IPSS e WPSS²⁷

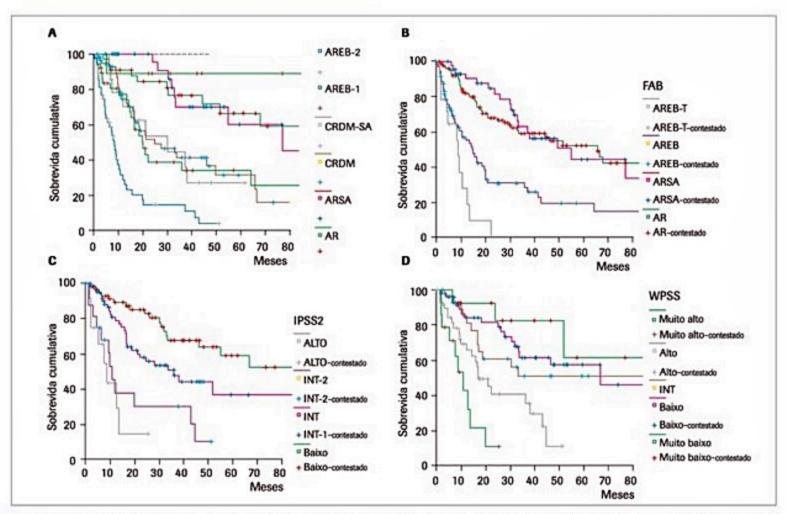
	WHO	FAB	IPSS	WPSS
Mediana de sobrevida (meses)	AR, ARSA, 5q-: 88 CRDM, CRDM-SA: 25 AREB-1: 20 AREB-2: 8,7	AR: 66 ARSA: 55 AREB: 15 AREBT: 9	Baixo: 88 Int-1: 36 Int-2: 11 Alto: 9	Muito baixo e baixo: 66 Int: 102 Alto: 17 Muito alto: 11
Risco LMA (%) a 4 anos	AR, ARSA, 5q-: 2 CRDM, CRDM-SA: 23 AREB-1: 43 AREB-2: 80	AR: 15 ARSA: 17 AREB: 53 AREBT: 100	Baixo: 7 Int-1: 23 Int-2: 63 Alto: 100	Muito baixo e baixo: 12 Int: 33 Alto: 43 Muito alto: 63

Tratamento

Algumas considerações devem ser tomadas quando avaliamos a terapêutica das SMD: idade e condições clínicas do paciente, prognóstico da doença, eficácia e efeitos colaterais do tratamento. Idade, condições clínicas do paciente e fatores de prognóstico (classificações FAB e OMS, sistemas de escore como IPSS, WPSS e R-IPSS) devem ser levados em conta quando da escolha de terapêutica para aumentar a sobrevida ou melhorar a qualidade de vida.

Em relação à eficácia do tratamento, apesar de várias terapêuticas terem sido testadas nas quatro últimas décadas, apenas o transplante de células-tronco alogênico foi capaz de aumentar a sobrevida nessa doença e apenas quatro drogas foram liberadas pela Food and Drug Administration (FDA) para tratamento das SMD: lenalidomida, azacitidina e decitabina, além do quelante de ferro oral (deferasirox).

Entretanto, muitas outras drogas têm seu papel no tratamento das SMD. O conhecimento de variáveis associadas à resposta ao tratamento é fundamental para se obter melhores respostas, redução de efeitos colaterais e custo. Entre essas variáveis associadas à resposta incluímos: dados citogenéticos, subtipo FAB/OMS, IPSS, nível sérico basal de eritropoetina, necessidade transfusional, HLA de classe II.



■ Figura 14. Estimativa da probabilidade de sobrevida pelo método de Kaplan Meier. Estudo de 235 pacientes com SMD de novo, estratificados pelos subtipos da classificação OMS (A), FAB (B), IPSS (C) e WPSS (D).

Fonte: Adaptada de Velloso (2007)²⁷.

O entendimento da fisiopatologia da doença vem auxiliando na utilização de drogas de forma mais racional. Nas fases precoces da doença (SMD de baixo risco), drogas antiapoptóticas, antiangiogênicas, moduladoras do sistema imune e modificadoras do microambiente medular têm seu papel, enquanto na SMD tardia (SMD de alto risco) melhor resposta pode ser obtida com agentes citotóxicos e com transplante alogênico. A presença de excelente resposta de determinadas drogas em subtipos específicos de mielodisplasia, como da lenalidomida na síndrome do 5q-, deve contribuir para o descobrimento de genes envolvidos na fisiopatologia da doença.

Cheson et al.²⁸ (International Working Group, IWG) propuseram critérios para avaliação da resposta em mielodisplasia. Foram definidos critérios para resposta hematológica (eritroide, plaquetária, granulocítica), resposta completa, parcial, estabilidade da doença, progressão ou transformação leucêmica, resposta citogenética e avaliação de qualidade de vida.

Terapêuticas utilizadas na SMD

Terapêutica de suporte

A terapêutica de suporte visa reduzir a morbimortalidade relacionada a complicações da pancitopenia e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Ela inclui suporte com hemocomponentes (hemácias e plaquetas) e tratamento das infecções. Cerca de 80 a 90% dos pacientes com SMD são anêmicos e dependentes de transfusões. O nível recomendado de hemoglobina deve ser o adequado para manter o paciente em boas condições de oxigenação e varia de acordo idade, insuficiências orgânicas e atividade física, mas de forma geral deve estar acima de 8g/dL. E recomendado o uso de concentrado de hemácias leucodepletadas e para candidatos a transplante de células-tronco, derivados de sangue CMV negativos. A transfusão de concentrado de plaquetas está indicada para pacientes com contagem inferior a 20.000/mm³ na vigência de sangramento e/ou febre e/ou que estejam em tratamento agressivo, podendo ser indicados profilaticamente para contagem de plaquetas < 10.000/mm³. Pacientes portadores de febre devem ser considerados de risco, sendo eles neutropênicos (neutrófilos < 500/mm3) ou não (neutropênicos funcionais), e antibioticoterapia empírica muitas vezes se faz necessária. O uso de fator estimulante de colônias granulocítica deve ser individualizado^{9,29}.

Quelantes de ferro

A dependência de transfusão de concentrado de hemácias leva à sobrecarga de ferro. Trabalhos têm demonstrado que a sobrecarga de ferro reduz a sobrevida de pacientes com SMD, e talvez a hemossiderose cardíaca possa contribuir para o óbito. Sugere-se que pacientes com ferritina sérica superior a 1.000 a 2.000 ng/mL e portadores de SMD de baixo risco, SMD estável e que candidatos a TMO devam ser submetidos à quelação de ferro³⁰. As drogas disponíveis no mercado incluem duas por via oral (deferiprona e deferasirox) e uma parenteral (deferroxamina), mas a deferiprona não está indicada por levar à neutropenia. A deferroxamina tem baixa adesão, por conta da necessidade de ser utilizada em bomba de infusão por via subcutânea (20 a 40 mg/kg/dia, 8 a 12 horas, 5 a 7 dias na semana). O deferasirox, já liberado pelo FDA para quelação do ferro em SMD, é um quelante tridentado, ativo na forma oral, eficaz em manter o balanço de ferro, em dose diária de 20 a 30 mg/kg/dia.

Fatores de crescimento hemopoéticos

São utilizados especificamente nas SMD de baixo risco (AR e ARSA, IPSS baixo e intermediário I), em particular no manejo da anemia. Os fatores de crescimento mais utilizados nas SMD são a eritropoetina (EPO) e o fator estimulante de colônias granulocíticas (G-CSF)^{9,29,31}. Este último, além de ter sido testado em portadores de neutropenia como droga isolada, tem sido utilizado para potencializar a ação da EPO.

A eritropoetina promove o crescimento e diferenciação dos progenitores eritroides e inibe a apoptose em doses farmacológicas. Utilizada de forma isolada, leva à resposta eritroide em cerca de 20% das SMD³². Fatores associados a melhor resposta incluem: subtipo não ARSA, dosagem sérica basal de EPO (s-EPO) < 200 U/L, e a baixa necessidade transfusional. A dose utilizada em vários estudos é bastante variável, parecendo ser eficaz a dose de 150-200 U/kg 3 vezes por semana, por via subcutânea. A droga é bastante segura, não havendo relato de trombose, convulsão ou hipertensão.

A associação de EPO e G-CSF leva à melhora da anemia em cerca de 30 a 40% dos casos de SMD, particularmente no grupo ARSA. Trabalhos têm demonstrado que a s-EPO (100, 100-500 e ≥ 500U/L e a necessidade transfusional de hemácias (< 2 ou ≥ 2 unidades por mês) são fatores preditores de resposta. Pacientes com menor necessidade transfusional e EPO < 100 U/L têm 74% de resposta, enquanto pacientes com maior necessidade transfusional e s-EPO > 500 U/L têm 7% de chance de resposta³³3. As doses de G-CSF são variáveis, geralmente são utilizadas doses escalonadas para ajuste de neutrófilos. Os efeitos colaterais são discretos, incluindo dor óssea.

O uso de fatores de crescimento para granulócitos e para granulócitos e monócitos (G-CSF/ GM-CSF), apesar de promover aumento na contagem dos neutrófilos em 60 a 100% dos casos, têm eficácia discutível nas SMD. As drogas não elevam a taxa de evolução leucêmica, em alguns estudos houve redução na taxa de infecções, podendo haver como efeito colateral queda de plaquetas. O uso desses fatores, particularmente do G-CSF, deve ser individualizado em pacientes neutropênicos em vigência de infecções, podendo ser utilizado de modo profilático para pacientes com graves neutropenias e infecções de repetição.

Agentes imunossupressores

Agentes imunossupressores, como globulina antitimocítica (GAT), globulina antilinfocítica (GAL) e ciclosporina A (CsA), são utilizados nos SMD, visando a melhora da pancitopenia, que decorreria da supressão da hematopoese por clones de células T autorreativos. Estudos *in vitro* mostram que a depleção de células T ou a incubação com CsA aumentam a formação de colônias celulares de pacientes com SMD.

A GAT/GAL e a ciclosporina são utilizadas nas SMD de forma semelhante e com a mesma dosagem da utilizada para aplasia medular. Trabalhos têm observado igual eficácia da GAT de diferentes fontes animais (GAT de cavalo, Lymphoglobulin®, Sangstat®, 15 mg/kg/dia por 5 dias e GAT de coelho Thymoglobulin®, Sangstat®, 3,75 mg/kg/dia por 5 dias). A ciclosporina A tem sido utilizada na dose de 3 a 5 mg/kg/dia por via oral. Resposta geralmente eritroide, mas também neutrofilica e plaquetária, têm sido observada em 35 a 60% dos casos, sobretudo nos subtipos anemias refratárias (AR) e nas SMD com fenótipo HLA-DR15. Consensos europeus sugerem o uso dos agentes imunossupressores, em pacientes com SMD não candidatos ao uso de EPO ou EPO + G-CSF, com IPSS de risco baixo ou intermediário-1, sendo altamente recomendado na presença de MO hipocelular ou de haplótipo HLA-DR159.29.

Talidomida e análogos

A talidomida é uma droga com ação imunomoduladora, antiangiogênica e anti-TNF. Nas SMD, tem sido utilizada na dose de 100 a 1.000 mg/dia, mas doses superiores a 300 mg parecem não apresentar melhor resposta e estão associadas à alta toxicidade. A taxa de resposta se situa em torno de 20 a 40% dos casos, e cerca de igual porcentagem dos pacientes têm a droga suspensa por conta de efeitos colaterais, que incluem: fadiga (79%), obstipação (71%), dispneia (54%), retenção hídrica (48%), sonolência (40%), rash (31%), parestesias de extremidades (29%), febre (27%), cefaleia (27%) e náuseas (25%); eventos trombóticos também têm sido relatados34. A talidomida não parece ser sinérgica com a EPO; pacientes com altos níveis séricos de EPO podem responder à talidomida. A associação com alfadarbepoitina mostrou alta incidência de eventos tromboembólicos.

A lenalidomida (Revilimid®, Celgene®) possui uma atividade anti-TNF 10.000 vezes superior a seu análogo, a talidomida e, in vitro, inibe a proliferação de linhagens celulares com deleção do 5q. Trabalho realizado por List et al.¹º em 2005 mostrou resposta hematológica em 56% dos pacientes tratados, sendo de 83% em portadores de del5q31.1; a resposta citogenética foi de 75% neste último grupo¹º. Os efeitos colaterais incluem neutropenia e plaquetopenia em cerca de 50% dos casos. A eficácia da droga em portadores de del(5q) foi comprovada em novo estudo, sendo a droga liberada pelo FDA para tratamento da síndrome do 5q-. Até o momento, a droga ainda não está disponível no Brasil.

Quimioterápicos

Em pacientes de alto risco, o transplante de célulastronco é a única opção para a cura. Para aqueles que não podem se submeter a essa modalidade, as opções incluem quimioterapia intensiva e agentes hipometilantes, ou ainda tratamento de suporte e drogas em ensaios clínicos.

Quimioterapia intensiva, em esquemas semelhantes aos utilizados para LMA de novo (antracíclicos, ARA-C), oferecem cerca de 20 a 70% de resposta completa. Os fatores preditivos para resposta incluem a idade do paciente, tipo de alteração citogenética, e se a SMD é ou não relacionada à quimioterapia. Respeitando-se esses fatores, a taxa de resposta é igual à das LMA de novo; entretanto, a mediana de duração da resposta é bastante curta, inferior a 12 meses. Sugere-se que a quimioterapia intensiva seja utilizada para pacientes em bom estado geral, idade inferior a 65 anos, sem comorbidades importantes, e candidatos a transplante de células-tronco. Ainda não está definido o melhor esquema de indução nem a necessidade de esquema de consolidação/manutenção.

Quimioterápicos em baixas doses, particularmente a citarabina, levam a resultados em pequena porcentagem dos casos, podendo ser indicada em portadores de SMD de alto risco, não candidatos a uso de hipometilantes.

A 5-azacitidina e a 5-aza-2-deoxicitidina (decitabina) são drogas que promovem hipometilação do DNA. Em trabalho controlado realizado por Silverman et al.³⁵, em 2002, foram observadas boas respostas, levando à aprovação da azacitidina para tratamento das SMD pelo FDA. No grupo tratado com 5-aza na dose de 75mg/m2/d SC foi observada 60% de resposta, maior sobrevida, maior tempo para evolução para LMA e melhora da qualidade de vida.

Em um trabalho controlado, a decitabina utilizada na dose de 135 mg/m² por curso por via endovenosa levou a maior sobrevida e menor risco de leucemização do que nos tratados com suporte, sendo mais eficaz em pacientes de alto risco³⁶. Contudo, aumento da sobrevida não foi detectado em estudo europeu³⁷.

Transplante de células-tronco hemopoéticas (TCTH)

A única modalidade terapêutica que é capaz de promover a cura nas SMD é o TCTH alogênico. Entretanto, a alta morbidade e mortalidade do procedimento limitam a sua indicação particularmente em faixas etárias elevadas. À exceção das SMD da infância, que têm indicação máxima de TCTH, permanecem dúvidas quanto à indicação e ao momento correto para realização do transplante em portadores de mielodisplasia.

O sucesso do TCTH depende de algumas variáveis, como: idade do paciente, tempo de duração da doença, subtipo FAB, IPSS, alteração citogenética, tipo de doador, regime de condicionamento utilizado. De forma geral, o TCTH está indicado para pacientes com idade inferior a 60 anos, com IPSS intermediário 2/alto risco ou intermediário 1 com risco adicional detectado²⁹. Entretanto, o sucesso de novos regimes de condicionamento de intensidade reduzida e a utilização de novas fontes de células-tronco vêm ampliando a indicação, particularmente para pacientes em faixas etárias mais elevadas³⁸.

A regulamentação do TCTH em SMD pelo Sistema Único de Saúde (SUS) está disponível em http://www. brasilsus.com.br/legislacoes/gm/100644-2048.html?q. No nosso meio, sugere-se o TCTH para pacientes IPSS de risco alto ou intermediário 2, ou com IPSS de risco baixo ou intermediário 1 que evolua com dependência transfusional ou citopenia grave ou evolução clonal para^{39,40}:

- Pacientes abaixo de 60 anos e doador relacionado:
 TCTH mieloablativo HLA-idêntico.
- Pacientes com 60 a 70 anos ou com comorbidade e doador relacionado: TCTH de intensidade reduzida HLA-idêntico.
- Pacientes abaixo de 55 anos, com doador não aparentado: TCTH de doador não aparentado.

O TCTH autólogo permanece como terapêutica em estudo, sendo considerado uma terapêutica de intensificação para aumentar o tempo de remissão completa após regime quimioterápico.

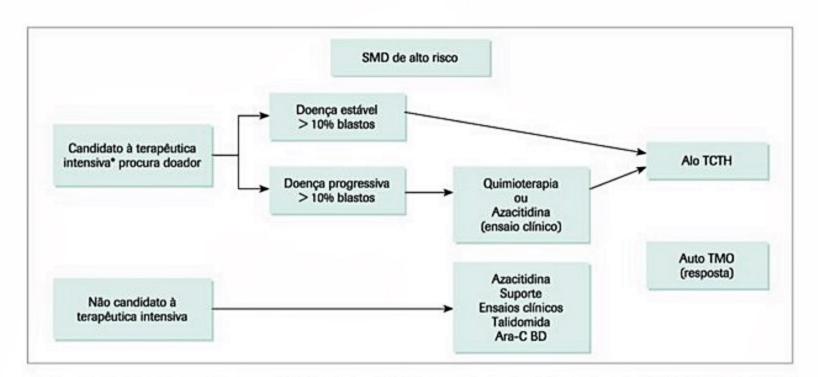
Os algoritmos de tratamento propostos pelos autores para SMD de baixo e alto risco estão representados nas Figuras 15 e 16 (com base em consenso do NCCN National Compreensive Cancer Network, consenso britânico²⁹ e do European LeukemiaNet⁹).

Considerações finais

As síndromes mielodisplásicas são doenças neoplásicas medulares frequentes, ocorrendo mais em população idosa ou ainda em pacientes expostos a agentes citotóxicos. Com o envelhecimento da população brasileira e o crescente sucesso no tratamento de doenças neoplásicas, espera-se um aumento na incidência dessas doenças em nosso meio. O diagnóstico das SMD abrange dados clínicos, morfológicos de sangue e medula óssea, citogenéticos, sendo importante a exclusão de doenças reacionais que podem cursar com pancitopenias e displasia medular. O paradoxo de medula cheia e periferia vazia é explicado pela eritropoese ineficaz, que ocorre principalmente nas fases iniciais da doença. A instabilidade genética do clone afetado acaba por levar a novas mutações e progressão da doença, com acúmulo de células mais jovens e progressão para leucemia aguda.

As duas classificações mais importantes para a doença compreendem a FAB e a da OMS, que têm importante papel no prognóstico da doença. Associado a essas classificações, sistemas de escore prognóstico, como o IPSS, têm permitido estratificar o risco das doenças e a melhoria do tratamento.

O transplante de célula-tronco é a única terapêutica curativa, infelizmente limitada pela alta morbidade e mortalidade quando aplicada em população mais idosa e com outras comorbidades. Além disso, doadores relacionados HLA compatíveis nem sempre são encontrados. Dessa maneira, apenas 8% dos pacientes podem se beneficiar dessa modalidade terapêutica. Na maior parte dos pacientes é utilizado tratamento de suporte, com transfusões de hemocomponentes e uso de quelantes de ferro, associado ao uso de fatores de crescimento como a eritropoetina recombinante e o G-CSF. Entretanto, novas drogas têm sido utilizadas com sucesso em subtipos específicos da doença, como a lenalidomida na síndrome do 5q- e agentes hipometilantes, que parecem eficazes em pacientes portadores de anormalidades citogenéticas de mau prognóstico.



■ Figura 15. Algoritmo de tratamento para as SMD de alto risco (IPSS intermediário-2 e alto risco), com base em NCCN v. 2, 2014, comitê britânico (Killick et al.)²⁹ e European LeukemiaNet (Mlacovati, 2013)⁹.

< 65-60 anos, bom PS, sem comorbidades.</p>

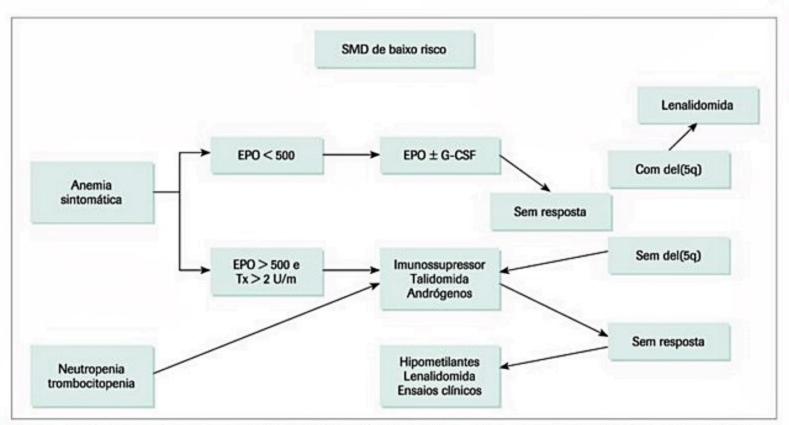


Figura 16. Algoritmo de tratamento para as SMD de baixo risco (IPSS baixo e intermediário-1), como base em NCCN v. 2, 2014, comitê britânico (Killick et al.)29 e European LeukemiaNet (Mlacovati, 2013)9.

Referências bibliográficas

- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 1982;51(2):189-99.
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World health organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol. 1999;17(12):3835-49.
- Swerdlow SS, Campo E, Harris NL, Jaffe Es, Pireli SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Fourth Edition. Lyon, France: IARC Press. 2008. v.1.
- Heaney ML, Golde DW. Myelodysplasia. N Engl J Med. 1999;340(21):1649-60. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Epidemiological and etiological aspects of myelodysplastic syndromes. Leuk Lymphoma. 1995;16(3-4):247-62.
- Churpek JE, Lorenz R, Nedumgottil S, Onel K, Olopade OI, Sorrell A, et al. Proposal for the clinical detection and management of patients and their family members with familial myelodysplastic syndrome/acute leukemia predisposition syndromes. Leuk Lymphoma. 2013;54(1):28-35.
- Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance, Blood, 2013;122(25):4021-34.
- Rosenfeld C, List A. A hypothesis for the pathogenesis of myelodysplastic syndromes: implications for new therapies. Leukemia. 2000;14(1):2-8
- Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, et al.; European Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. Leukemia Net. Blood, 2013:122(17):2943-64.
- 10. List A, Kurtin S, Roe DJ, Buresh A, Mahadevan D, Fuchs D, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med. 2005;352(6):549-57.
- Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood. 1997;89(6):2079-88.
- 12. Schanz J, Tüchler H, Solé F, Mallo M, Luño E, Cervera J, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. J Clin Oncol. 2012;30(8):820-913.
- 13. Lorand-Metze I. Contribuição da citometria de fluxo para o diagnóstico e prognóstico das Síndromes mielodisplásicas. Rev Bras Hematol Hemoter. 2006;28(3):178-81.
- 14. Orazi A, Albitar M, Heerema NA, Haskins S, Neiman RS. Hypoplastic myelodysplastic syndromes can be distinguished from acquired aplastic anemia by CD34 and PCNA immunostaining of bone marrow biopsy specimens. Am J Clin Pathol. 1997;107(3):268-74.
- 15. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The WHO classification of the myeloid neoplasms. Blood. 2002;100(7):2292-302.

- 16. Burnning RD, Orazi A, Germing U, Le Beau MM, Ponwit A, Baumann I, et al. Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview. In: Swerdlow SH, Campo F, et al., editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2008. p. 88-93.
- 17. Germing U, Gattermann N, Strupp C, Aivado M, Aul C. Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients. Leuk Res. 2000;24(12):983-92.
- 18. Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, Baumann I, Bennett JM, Kerndrup G, et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. Leukemia. 2003;17(2):277-82.
- 19. Valera ET, Latorre M do R, Mendes WL, Seber A, Lee ML, de Paula MJ, et al. The Brazilian Cooperative Group on Pediatric Myelodysplastic Syndromes. Syndromes. Treatment of pediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukemia: the Brazilian experience in the past decade. Leuk Res. 2004;28(9):933-9.
- Tanizawa RSS, Kumeda CA, Azevedo Neto RS, Leal AM, Ferreira PB, Velloso EDRP. Karyotypic and fluorescent in-situ hybridization study of the centromere of chromosome 7 in secondary myeloid neoplasms. Rev Bras Hematol Hemoter. 2011:33(6):425-31.
- 21. Mufti GJ, Stevens JR, Oscier DG, Hamblin TJ, Machin D. Myelodysplastic syndromes: a scoring system with prognostic significance. Br J Haematol. 1985;59(3):425-33.
- 22. Aul, C, Gattermann N, Heyll A, Germing U, Derigs G, Schneider W. Primary myelodysplastic syndromes: analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system. Leukemia. 1992;6(1):52-9.
- 23. Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T, Cañizo MC, Torrabadella M, et al. Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. Blood. 1989;74(1):395-408.
- 24. Morel P, Hebbar M, Lai JL, Duhamel A, Preudhomme C, Wattel E, et al. Cytogenetics analysis has the strong independent prognostic value in de novo myelodysplastic syndrome and can be incorporated in a new scoring system: a report on 408 cases. Leukemia. 1993;7(9):1315-23.
- 25. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Porta MG, Invernizzi R, Giagounidis A, et al. A WHO Classification-Based Prognostic Scoring System (WPSS) for Predicting Survival in Myelodysplastic Syndromes. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2005;106:788.
- 26. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood. 2012;120(12):2454-65.
- Velloso ERP, Pracchia LF, Beitler B, Pinheiro RF, Chauffaille MLLF. Primary MDS: analysis of survival and risk of leukemia transformation according to FAB, WHO, IPSS and WPSS classifications. Leuk Res. 2007;31(Suppl 1):138-9.
- 28. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood. 2006;108(2):419-25.

- Killick SB, Carter C, Culligan D, Dalley C, Das-Gupta E, Drummond M, et al.;
 British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 2014;164(4):503-25.
- Gattermann N, Porter J, Lopes I.F, Seymour J. Iron overload in myelodysplastic Syndromes. Hemat Oncol Clinics. 2005;19(suppl 1):18-25.
- Velloso ERP. Fatores de crescimento hemopoéticos nas síndromes mielodisplásicas. Rev Bras Hematol Hemoter. 2006;28(3):210-2.
- Hellström-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: an analysis of 205 patients in 17 studies. Br J Haematol. 1995;89(1):67-71.
- Hellstrom-Lindberg E, Negrin R, Stein R, Krantz S, Lindberg G, Vardiman J, et al. Erytroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. Br J Haematol. 1997;99(2):344-51.
- Raza A, Meyer P, Dutt D, Zorat F, Lisak L, Nascimben F, et al. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. Blood. 2001;98(4):958-65.
- Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndromes: a study of the cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol. 2002;20(10):2429-40.
- Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, Bennett JM, Albitar M, DiPersio J, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. Cancer. 2006;106(8):1794-803.

- 37. Lübbert M, Suciu S, Baila L, Rüter BH, Platzbecker U, Giagounidis A, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate-or high-riskmyelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. J Clin Oncol. 2011;29(15):1987-96.
- Cutler C. Myelodysplastic syndromes: allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndrome. Hematology. 2010;325-9.
- Tabak DG, Pereira CM, Nogueira, MC. Transplante de célula-tronco hematopoética para síndrome mielodisplásica. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010;32(suppl.1):66-70.
- Traina F. Indicações de transplante de células-tronco hematopoéticas nas síndromes mielodisplásicas. Rev Bras Hematol Hemoter. 2006;28(3):221-5.

Sites recomendados

- Aplastic Anemia and MDS International Foundation. Disponível em: www. aamds.org.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Disponível em: www. nccn.org.
- BrasilSUS. Disponível em: www.brasilsus.com.br/legislacoes.

Citogenética nas 24 Neoplasias Hematológicas

Vânia Naomi Aikawa Aline Medeiros Leal Renata Kiyomi Kishimoto Elvira Deolinda Rodrigues Pereira Velloso

SUMÁRIO

Introdução, 233

Citogenética convencional, 233

Nomenclatura citogenética, 234

Hibridização in situ por fluorescência, 236

Aplicações da citogenética e FISH em doenças onco-

-hematológicas, 236

Leucemia mieloide aguda, 236

Leucemia linfoide aguda, 238

Síndromes mielodisplásicas, 239

Doenças mieloproliferativas crônicas, 239

Doenças linfoproliferativas crônicas, 240

Mieloma múltiplo, 242

Considerações finais, 242

Referências bibliográficas, 242

Introdução

As doenças onco-hematológicas consistem em neoplasias malignas do tecido hematopoético resultantes de alterações clonais da medula óssea ou tecidos linfoides. Tais alterações são causadas pela associação de fatores genéticos e ambientais. As alterações genéticas responsáveis pelo desenvolvimento de neoplasias ocorrem geralmente em células somáticas, embora existam síndromes de câncer hereditário causadas por mutações em células da linhagem germinativa.

Anormalidades genéticas únicas são raramente suficientes para o desenvolvimento de um câncer. O processo de oncogênese geralmente decorre do acúmulo de múltiplas etapas sequenciais de alterações genéticas promovendo a transformação maligna. Os tipos de genes envolvidos nestas alterações são denominados oncogenes, genes supressores de tumor e microRNAS. Oncogenes codificam proteínas envolvidas no controle da proliferação celular e/ou apoptose, podendo ser ativados por rearranjos cromossômicos, mutações ou amplificações gênicas. Genes supressores de tumor são envolvidos nos mecanismos de controle do ciclo celular. MicroRNAs são RNAs não codificadores envolvidos na regulação da expressão gênica1.

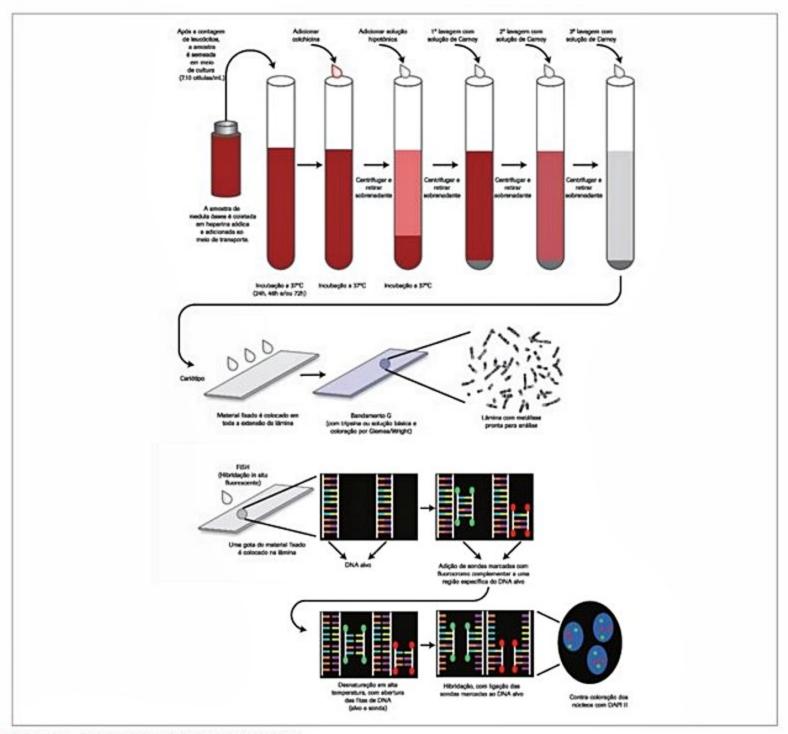
Nos últimos 30 anos, informações genéticas tornaram-se extremamente importante no refinamento do diagnóstico e dos critérios prognósticos de doenças onco-hematológicas. Anormalidades cromossômicas recorrentes podem ser identificadas em diversos tipos de câncer, incluindo leucemias e linfomas. A identificação destas anormalidades permite um diagnóstico mais preciso, além de serem essenciais no estabelecimento de grupos de risco prognóstico distintos, permitindo que se determine a melhor opção terapêutica para cada paciente². Posteriormente, estas informações podem ser utilizadas para monitoramento da resposta ao tratamento. Deste modo, a análise citogenética tornou-se indispensável em neoplasias hematológicas.

As técnicas citogenéticas mais utilizadas para estudo das neoplasias compreendem o cariótipo (citogenética convencional) e a técnica de FISH (hibridização in situ por fluorescência). O esquema destas técnicas é visto na Figura 1.

Citogenética convencional

A citogenética convencional consiste na análise dos cromossomos e identificação de anormalidades numéricas e estruturais. Cariótipo é a representação do conjunto de cromossomos presentes em uma célula somática. Em doenças onco-hematológicas, a técnica de citogenética permite a identificação de alterações clonais, definidas pelos ganhos cromossômicos ou pelas alterações estruturais em pelo menos duas células, ou perdas cromossômicas em pelo menos três células.

A primeira descrição de que a célula diploide humana continha 46 cromossomos ocorreu em 1956, por Tijo e Levan. Por três décadas, acreditava-se que o número correto seria 483. Os cromossomos se encontram em pares de homólogos, os autossomos enumerados de 1 a 22 em ordem decrescente de tamanho, e os cromossomos sexuais denominados XX no sexo feminino e XY no sexo masculino. Para padronizar a nomenclatura dos cromossomos e das alterações, diversas conferências foram realizadas desde 1960 e, em 1978, criou-se um sistema internacional intitulado International System for Human



■ Figura 1. Esquema das técnicas de cariótipo e FISH. Fonte: Velloso EDRP, 2015.

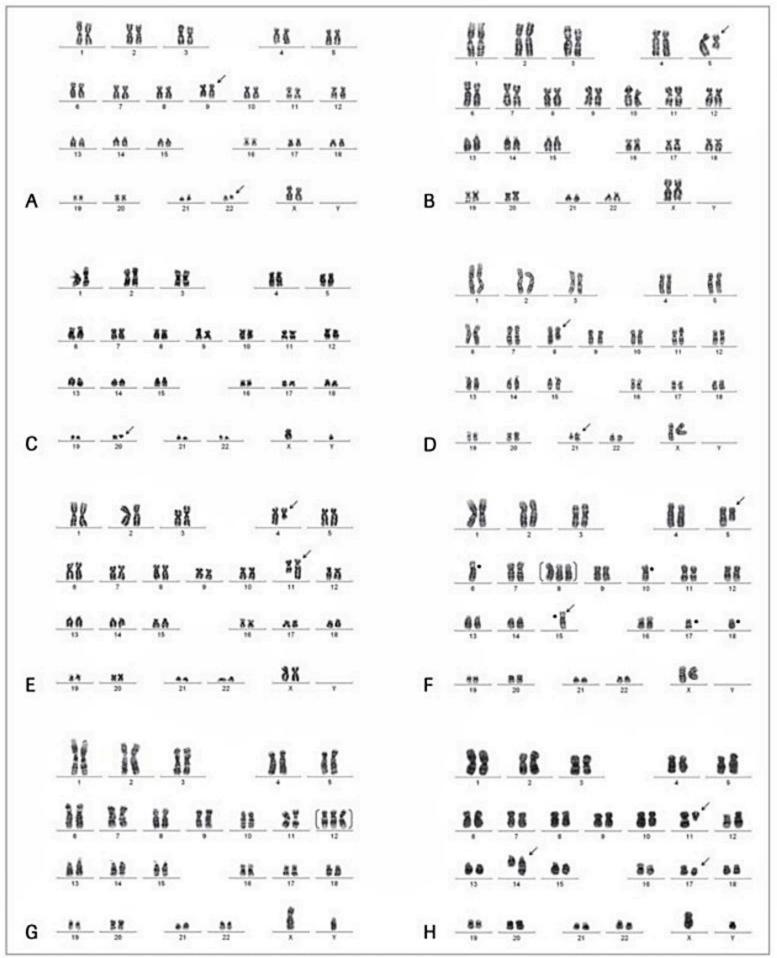
Cytogenetic Nomenclature (ISCN), cuja última atualização ocorreu em 20134.

O melhor estágio do ciclo celular para se visualizar os cromossomos é a metáfase. Portanto, a técnica de citogenética requer células viáveis em divisão. Em doenças onco-hematológicas, os tipos de amostras utilizadas são sangue periférico e medula óssea, colhidos em heparina e menos frequentemente tecidos linfoides. O procedimento consiste nas seguintes etapas: semeadura, colheita, bandamento/coloração e análise.

Na etapa de semeadura, as células de sangue periférico ou medula óssea são cultivadas em meio de cultura contendo ou não agentes estimulantes mitóticos, a depender do diagnóstico. Para se obter células em metáfase, adiciona-se colchicina, substância que promove o bloqueio do fuso mitótico. Segue-se a etapa de coleta, que consiste em tratamento de hipotonização, seguido de fixação do material e preparo das lâminas. Posteriormente, as lâminas são submetidas a procedimento de bandamento e coloração, possibilitando finalmente a análise dos cromossomos utilizando um microscópio e um processador de imagens. Sempre que possível, 20 metáfases são analisadas. Algumas anormalidades citogenéticas recorrentes em neoplasias hematológicas são vistas na Figura 2.

Nomenclatura citogenética

O cromossomo é dividido pelo centrômero em dois braços: um curto, denominado p, e um longo, denominado q. Centrômero é uma região de constrição do cromossomo onde as cromátides irmãs se unem. A depender da posição do centrômero, os cromossomos são



■ Figura 2. Cariótipos mostrando anormalidades citogenéticas encontradas em neoplasias hematológicas; (A) t(9;22)(q34;q11.2) – cromossomo Ph presente nas LMC e alguns subtipos de LLA; (B) deleção interstícial do braço longo do cromossomo 5, anormalidade recorrente em doenças mieloides como SMD; (C) deleção do braço longo do cromossomo 20, anormalidade recorrente em doenças mieloides como SMD e NMP; (D) t(8;21)(q22;q22), anormalidade recorrente e associada a bom prognóstico em LMA; (E) cariótipo monossomal, associado a mau prognóstico em LMA; (F) t(4;11)(q13;q23), anormalidade envolvendo o gene MLL (11q23) associado a mau prognóstico em LLA e leucemias do lactente e bifenotípicas; (G) trissomia do cromossomo 12, anormalidade recorrente em LLC; (H) t(11;14)(q13;q32), anormalidade recorrente em neoplasias linfoides de célula B maduras como linfoma do manto e mieloma múltiplo, o cariótipo mostra ainda deleção do 17p (associada à deleção TP53).

denominados metacêntricos (braços p e q de tamanhos semelhantes), submetacêntricos (braço p menor do que braço q) ou acrocêntricos (centrômero próximo de uma extremidade do cromossomo). As extremidades distais dos cromossomos são denominadas telômeros. Os cromossomos são identificados pelo tamanho, posição do centrômero e padrão de bandas.

Cada cromossomo é dividido em regiões contínuas ao longo de cada braço, enumeradas em ordem crescente a partir do centrômero. Cada região, por sua vez, é dividida em bandas, e estas em sub-bandas. O centrômero é designado 10 (região 1, banda 0). Assim, a descrição de uma banda/sub-banda deve conter: o número do cromossomo, o símbolo do braço (p ou q), o número da região, o número da banda e o número da sub-banda precedido de um ponto. Por exemplo, 5q31.1 corresponde ao cromossomo 5, braço longo, região 3, banda 1, sub-banda 1.

A nomenclatura citogenética deve conter os seguintes itens, separados por vírgula: (1) número total de cromossomos; (2) constituição sexual (XX ou XY); (3) anormalidades cromossômicas, se presentes, em ordem numérica; (4) número de metáfases que compõem o clone, entre colchetes. Alterações nos cromossomos sexuais devem ser descritas inicialmente, seguidas das alterações autossômicas. Cada anormalidade é descrita por um símbolo padronizado pelo ISCN (Quadro 1). No caso de alterações estruturais, cada símbolo é seguido pelo(s) cromossomo(s) envolvido(s) entre parênteses. Os pontos de quebra (bandas ou sub-bandas envolvidas na alteração) também são descritos entre parênteses. A descrição de clones distintos deve ser separada por barra (/), sendo o clone normal sempre descrito por último, quan-

Quadro 1. Principais símbolos utilizados na nomenclatura citogenética Símbolo Ganho cromossômico (p. ex., +8 ® trissomia do cromossomo 8) Perda cromossômica (p. ex., -7 ® monossomia do cromossomo 7) Material adicional de origem desconhecida add del Deleção (perda de um segmento cromossômico) Derivativo (cromossomo com rearranjo estrutural der derivado de rearranjos entre dois ou mais cromossomos, ou múltiplas alterações em um mesmo cromossomo) dup Duplicação (ganho de um segmento cromossômico) Isocromossomo (perda de um dos braços e duplicação do braço remanescente) Inversão (rotação de 180º em um segmento inv cromossômico) Marcador (cromossomo estruturalmente anormal não mar Translocação (troca de segmentos entre dois ou mais cromossomos)

do presente⁴. Por exemplo: 46,XY,del(5)(q13)[5]/46,XY[15] (cariótipo masculino anormal contendo uma deleção no braço longo do cromossomo 5, com ponto de quebra na banda 5q13, em 5 de 20 metáfases analisadas).

Hibridização in situ por fluorescência

A técnica de FISH consiste na associação da citogenética com técnicas moleculares. Sondas compostas de sequências específicas de DNA marcadas com fluorocromos são hibridizadas a sítios complementares nos cromossomos, a localização dos sinais é visualizada por microscópio de fluorescência. As sondas de FISH podem ser: (1) centroméricas, utilizadas na detecção de anormalidades numéricas, como trissomias e monossomias; (2) teloméricas; (3) sondas de pintura, que marcam o cromossomo por inteiro, permitindo a identificação de cromossomos ou segmentos cromossômicos envolvidos em alterações estruturais; e (4) sondas lócus específicas, utilizadas na detecção de anormalidades estruturais recorrentes, como translocações, inversões e deleções. Alguns exemplos de anormalidades detectadas pelo FISH em neoplasias hematológicas são vistas na Figura 3.

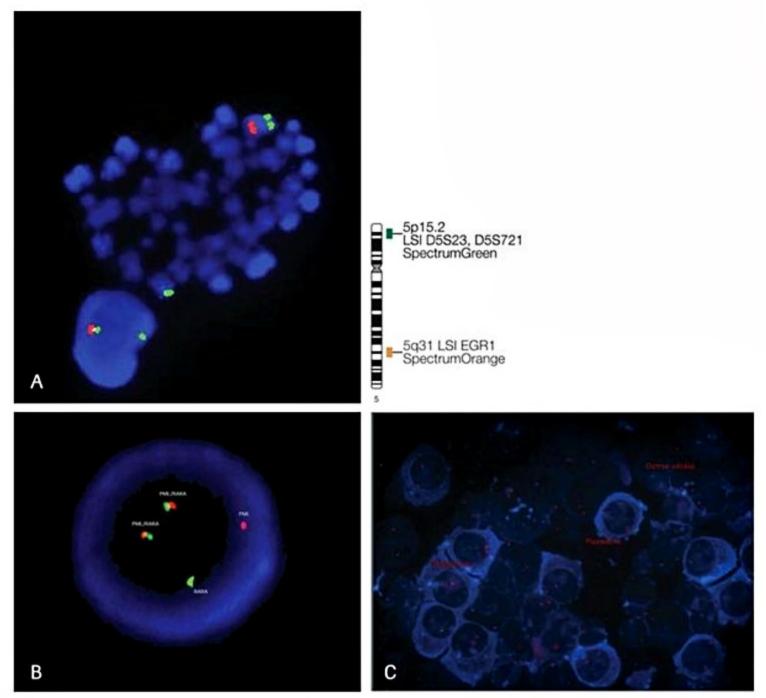
Esta técnica oferece as seguintes vantagens em relação à citogenética convencional: ser um teste mais rápido, podendo dispensar a necessidade de cultura celular; possibilitar o estudo de células em metáfase ou em intérfase, permitindo-se obter resultados nos casos em que a citogenética convencional resultar em ausência de metáfases; e identificar anormalidades crípticas, constituídas por alterações que não podem ser visualizadas ao nível de resolução da citogenética convencional. As desvantagens desta técnica são: o alto custo e a limitação à detecção das anormalidades determinadas por cada sonda específica, ao contrário da citogenética convencional, que permite a visualização global de todos os cromossomos simultaneamente.

Nos últimos anos, a técnica de FISH adquiriu extrema importância em doenças onco-hematológicas, especialmente no diagnóstico de leucemias agudas. A incorporação de anormalidades genéticas à classificação das leucemias mieloides e linfoides agudas tornou imprescindível a detecção rápida e acurada destas alterações. Além disso, diversas anormalidades genéticas associadas a riscos prognósticos distintos podem ser detectadas pela FISH em doenças que apresentam baixa taxa proliferativa, como a leucemia linfocítica crônica e o mieloma múltiplo.

Aplicações da citogenética e FISH em doenças onco-hematológicas

Leucemia mieloide aguda

A leucemia mieloide aguda (LMA) compreende um grupo extremamente heterogêneo de doenças, com características morfológicas, imunofenotípicas, genéticas e comportamento clínico distintos. Um número crescente



■ Figura 3. Imagens de alterações observadas pela técnica de FISH em neoplasias hematológicas; (A) FISH interfásico e metafásico de paciente portador de SMD apresentando del(5)(q13q33). A sonda utilizada marca lócus em região 5p com fluorocromo verde e o gene EGR1 localizado em 5q em vermelho. Tanto a intérfase como metáfase mostram dois sinais verdes e um vermelho, mostrando a deleção 5q; (B) FISH interfásico mostrando t(15;17) fusão gênica PML-RARA. O gene PML (15q) é marcado em fluorocromo vermelho e o gene RARA (17q) é marcado em verde, em uma construção de sonda denominada dupla fusão. O núcleo interfásico mostra um sinal vermelho (cromossomo 15 normal), um sinal verde (cromossomo 17 normal) e dois sinais amarelos (correspondendo à fusão dos sinais verde e vermelho nos derivativos dos cromossomos 15 e 17); (C) plasmócitos (células com citoplasma fluorescente) com núcleos hibridados com sonda RB1 (marcação em vermelho), técnica de clg-FISH (Linardi, 2011).

de anormalidades genéticas recorrentes foram reconhecidas e incorporadas à última revisão da classificação de leucemias mieloides agudas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), publicada em 2008⁵. Juntamente com idade e performance status, a citogenética é utilizada para determinar o prognóstico na LMA, e assim permitir uma abordagem terapêutica risco-estratificada (Quadro 2)^{6,7}. Além disso, a identificação de determinadas alterações genéticas recorrentes possibilita o uso de terapias-alvo moleculares, como o ácido all-trans retinóico (ATRA) na

leucemia promielocítica aguda com t(15;17)(q22;q21)/ PML-RARA.

Cerca de 55 a 60% dos pacientes com LMA apresentam cariótipo anormal ao diagnóstico. Sabe-se que muitas das entidades citogenéticas encontradas ao diagnóstico determinam a evolução clínica da doença e a resposta ao tratamento. Entretanto, existe um número significativo de alterações raras para as quais não se conhece o significado clínico. Além disso, o grupo de casos com citogenética normal é bastante heterogêneo, porém tem sido

Prognóstico	Citogenética
Favorável	t(8:21)(q22;q22) (RUNX1-RUNX1T1) t(15;17)(q22;q21) (PML-RARA) inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22) (CBFB-MYH11)
Intermediário	Normal Anormalidades não classificadas como favoráveis ou desfavoráveis
Adverso	Anormalidades 3q [exceto t(3,5)(q21~25;q31~35)] inv(3)(q21q26) ou t(3,3)(q21;q26) (RPN1-EVII) add(5q), del(5q), -5 add(7q), del(7q), -7 Anormalidades 11q23 (MLL) [exceto t(9;11) (p21~22;q23)] Anormalidades 17p, -17 t(9;22)(q34;q11.2) (BCR-ABLI) t(6;9)(p23;q34) (DEK-NUP214) Cariótipo complexo (> 3 anormalidades) Cariótipo monossomal*

progressivamente caracterizado por técnicas moleculares e subgrupos de mutações em genes como FLT3, NPM1 e CEBPA, que determinam prognósticos distintos.

A análise citogenética convencional deve sempre ser realizada ao diagnóstico, em casos de recidiva ou alteração no curso clínico da doença. Nos casos em que a citogenética resultar normal, alterações inespecíficas ou ausência de metáfases, recomenda-se a realização de FISH e/ ou outros testes moleculares. As características clínicas, morfológicas e imunofenotípicas podem sugerir o teste molecular mais indicado (Figura 4). Particularmente nos casos em que houver suspeita clínica de leucemia promielocítica aguda, indica-se a realização de FISH o mais rapidamente possível, uma vez que a detecção da translocação t(15;17) permite o início precoce do tratamento com ATRA, potencialmente alterando o curso clínico da doença.

Leucemia linfoide aguda

Semelhante à LMA, as informações genéticas adquiriram grande importância na classificação das leucemias linfoides agudas (LLA)⁵. Diversas anormalidades genéticas recorrentes definem entidades específicas, principalmente no grupo das LLA de células B, fortemente associadas a características clínicas como idade, contagem leucocitária, achados morfológicos e imunofenotípicos. Além disso, os achados citogenéticos e moleculares ao diagnóstico são fatores prognósticos importantes, tanto na LLA da criança quanto do adulto. O padrão de alterações citogenéticas observado em LLA difere significativamente entre grupos etários (Tabela 1)^{10,11}.

Nos casos em que não forem identificadas anormalidades recorrentes na citogenética convencional, recomenda-se complementação por FISH ou outros testes moleculares (Figura 5).

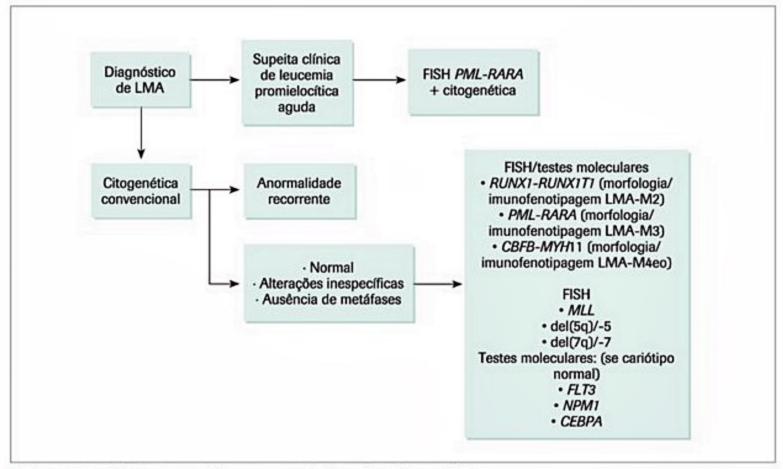


Figura 4. Sequência de testes genéticos a serem realizados ao diagnóstico em LMA.

Citogenética	Frequência em crianças	Frequência em adultos	Prognóstico
Quase haploidia (< 35 cromossomos)	0,4-0,7%	Raro	Adverso
Hipodiploidia (35-44 cromossomos)	6%	7-8%	Adverso
Hiperdiploidia (> 50 cromossomos)*	23-30%	7-8%	Favorável
t(1;19)(q23;p13.3) TCF3-PBX1	1-6%	1-3%	Favorável/intermediário
t(4;11)(q21;q23) MLL-AFF1	1-2% (55% em recém-nascidos)	4-996	Adverso
t(5;14)(q31;q32) IL3-IGH	Raro	Raro	
t(9;22)(q34;q11.2) BCR-ABL1	1-3%	11-29%	Adverso
t(10;14)(q24;q11) TCRA/TRD-TLX1	Raro	0,6-3%	Adverso
t(12;21) ETV6-RUNX1	22-26%	0-496	Favorável
del(6q)	6-9%	3-7%	
Anormalidades 9p	7-11%	5-15%	
Anormalidades 12p	3-9%	4-5%	
Normal	31-42%	15-34%	Favorável

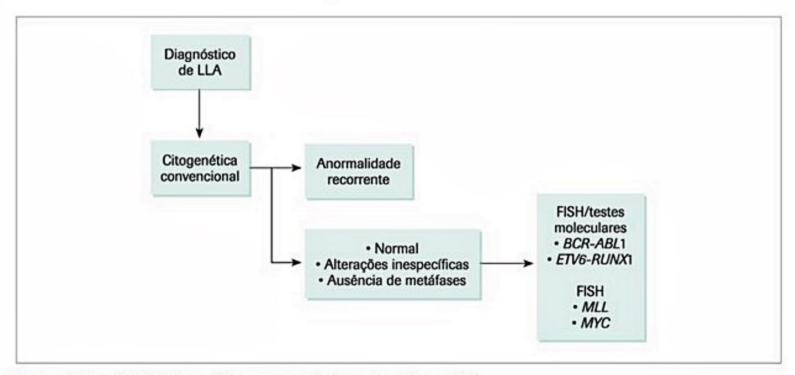


Figura 5. Sequência de testes genéticos a serem realizados ao diagnóstico em LLA.

Síndromes mielodisplásicas

As síndromes mielodisplásicas (SMD) compreendem um grupo heterogêneo de doenças clonais de células precursoras hematopoéticas caracterizadas por hematopoese ineficaz, citopenias e alto risco de transformação para LMA. Anormalidades citogenéticas constituem-se em fatores prognósticos bem estabelecidos em SMD, sendo um dos determinantes principais de sobrevida e progressão para LMA. Cerca de 50% dos casos apresentam alterações citogenéticas, a maioria delas classificadas de acordo com o impacto prognóstico em um sistema denominado Revised International Prognostic Scoring System (R-IPSS) (Quadro 3)^{12,13}.

Nos casos em que a citogenética convencional resultar inconclusiva, recomenda-se complementação por FISH (Figura 6).

Doenças mieloproliferativas crônicas

As doenças mieloproliferativas clássicas incluem: leucemia mieloide crônica (LMC), policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (TE) e mielofibrose primária (MF). De acordo com a OMS, estas doenças são atualmente denominadas neoplasias mieloproliferativas (NMP), juntamente com quatro outras entidades. Todas estas doenças resultam de mieloproliferações clonais de células precursoras, entretanto, diferenças no componente ge-

Subgrupos prognósticos	Anormalidades citogenéticas			
	Isoladas	Duplas*	Complexo**	
Muito bom	-Y del(11q)			
Bom	Normal del(5q) del(12p) del(20q)	Incluindo de(5q)		
Intermediário	del(7q) +8 i(17q) +19 Qualquer outra anormalidade isolada	Qualquer outra anormalidade dupla		
Ruim	inv(3)/t(3q)/ del(3q) -7	Incluindo -7/ del(7q)	3 anormalidades	
Muito ruim			>3 anormalidades	

Anormalidades duplas: 2 anormalidades clonais distintas relacionadas a SMD encontradas na mesma célula.

nético podem explicar as diferenças nas características clínicas.

A leucemia mieloide crônica é caracterizada pelo gene quimérico BCR-ABL1, produto da translocação entre os cromossomos 9 e 22. O derivativo 22 desta translocação, chamado cromossomo Philadelphia, foi descoberto em 1960, tendo sido a primeira associação descrita entre cromossomos e câncer¹⁴. Esta alteração é patognomônica de LMC, a ausência é necessária para o diagnóstico das demais doenças mieloproliferativas crônicas. O gene BCR-ABL1 codifica uma proteína com função de tirosina qui-

nase constitutivamente ativada, diretamente relacionada à fisiopatologia da doença. A descoberta da função deste gene levou ao desenvolvimento de moléculas com atividade inibidora de tirosina quinase, atualmente utilizadas no tratamento da LMC. A análise citogenética, juntamente com estudo molecular (PCR), é indicada ao diagnóstico e no seguimento dos pacientes com LMC, especialmente como monitoramento terapêutico. Anormalidades citogenéticas adicionais são frequentemente observadas em casos de progressão da doença, caracterizando evolução clonal (Figura 7).

Embora não existam alterações específicas associadas às NMP BCR-ABL1 negativas, anormalidades citogenéticas recorrentes são observadas em aproximadamente 33% dos pacientes com MF, 11% em PV e 7% em TE (Quadro 4). Diversas mutações em genes como JAK2 (Janus quinase 2), MPL (Myeloproliferative leukemia virus oncogene, codifica o receptor para trombopoetina) e CALR (Calreticulina), detectadas através de técnicas moleculares, são associadas à patogênese de NMP BCR-ABL1 negativas¹⁵.

Doenças linfoproliferativas crônicas

As técnicas de citogenética convencional e FISH apresentam grande utilidade no diagnóstico e no prognóstico das doenças linfoproliferativas crônicas. A análise citogenética pode ser realizada em qualquer tecido envolvido por linfoma, incluindo medula óssea, entretan-

Quadro 4. Anormalidades citogenéticas recorrentes em neoplasias mieloproliferativas (NMP)

Doenças Anormalidades citogenéticas

LMC t(9;22)(q34;q11.2) BCR-ABL1

PV/TE/MF +8 +9 del(13q) del(20q)

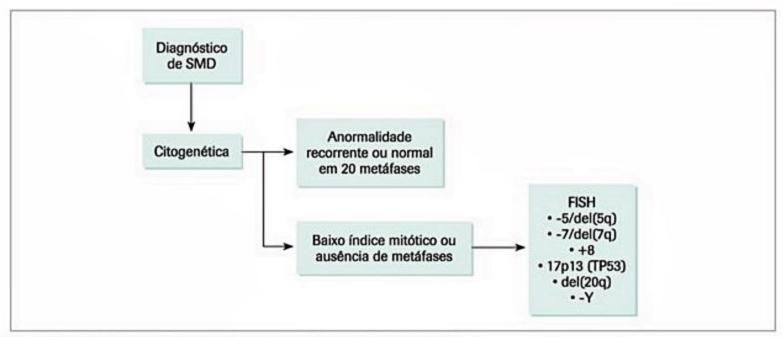


Figura 6. Sequência de testes genéticos a serem realizados ao diagnóstico em SMD.

^{**} Cariótipo complexo: 3 ou mais anormalidades citogenéticas.

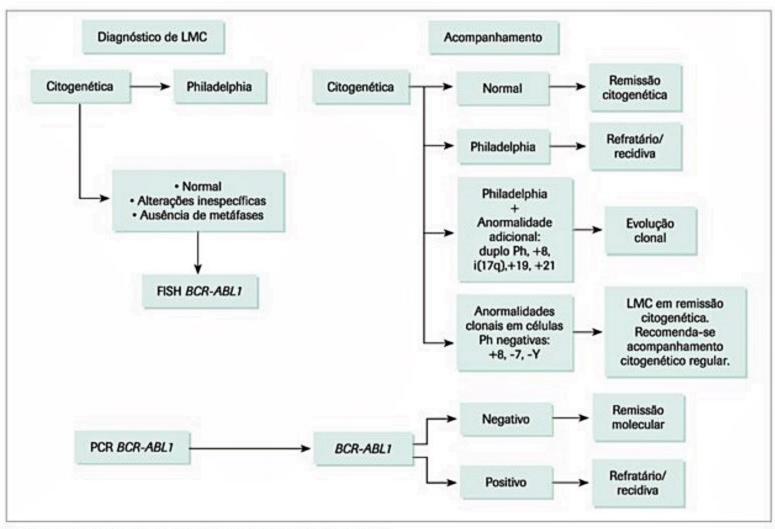


Figura 7. Sequência de testes genéticos a serem realizados na LMC.

to o tipo de amostra mais utilizado é o linfonodo. Na leucemia linfocítica crônica (LLC), o tipo de amostra mais apropriado é geralmente o sangue periférico. Devido ao baixo índice mitótico das células derivadas destas doenças, é necessária a utilização de agentes estimulantes mitóticos, como o 12-O-tetradecanoilforbol 13-acetato (TPA) nas linfoproliferações de células B, e a fito-hemaglutinina (PHA) na linfoproliferações T. Nos casos em que a citogenética resultar normal ou inconclusiva, a análise por FISH pode ser extremamente útil.

Translocações envolvendo o gene da imunoglobulina são frequentemente observadas nos linfomas não Hodgkin (LNH) de células B, especialmente no linfoma difuso de grandes células B, linfoma de Burkitt, linfoma folicular e linfoma de células do manto. O gene mais comumente envolvido é o *IGH* (cadeia pesada da imunoglobulina) no cromossomo 14q32, embora os genes das cadeias leves kappa (2p11.2) e lambda (22q11.2) também possam ser acometidos (Quadro 5)^{16,17}.

Outra anormalidade citogenética recorrente é a translocação t(2;5)(p23;q35), envolvendo os genes NPM1 e ALK. Esta translocação está presente em cerca de 45% dos casos de linfoma anaplásico, um tipo de LNH de células T, e é associada a prognóstico favorável.

A identificação de anormalidades citogenéticas na LLC tem grande relevância prognóstica, contudo a análise citogenética convencional nesta doença é complica-

Tipos de LNH	Anormalidades citogenéticas
Linfoma de Burkitt	t(8;14)(q24;q32) MYC-IGH (> 80% dos casos) t(2;8)(p11.2;q24) MYC-IGK t(8;22)(q24;q11.2) MYC-IGL
Linforna folicular	t(14;18)(q32;q21) <i>IGH-BCL2</i> (80-90% dos casos) t(2;18)(p11.2;q21) <i>IGK-BCL2</i> t(18;22)(q21;q11.2) <i>IGL-BCL2</i>
Linfoma difuso de grandes células B	t(3;V)(q27;V) BCL6 (30-40% dos casos)* t(14;18)(q32;q21) (20% dos casos) t(8;14)(q24;q32) (5-10% dos casos)
Linfoma de células do manto	t(11;14)(q13;q32) CCND1-IGH
Linfoma anaplásico	t(2;5)(p23;q35) NPM1-ALK (45% dos casos)

da, pela dificuldade em se obter células em divisão. Com o uso de agentes estimulantes mitóticos, esta técnica pode identificar anormalidades em 40 a 50% dos casos. Por outro lado, a técnica de FISH não requer células em metáfase, permitindo a detecção de alterações em mais de 80% dos casos. Deste modo, utiliza-se atualmente um painel de sondas de FISH para as anormalidades citogenéticas mais frequentes em LLC: del(13q), del(17p), del(11q) e +12 (Tabela 2)^{18,19}.

Citogenética	Frequência	Prognóstico
del(13)(q14.3)	5596	Favorável (se anormalidade isolada)
del(11)(q22.3-q23.1) ATM	1896	Adverso
+12	1696	Intermediário/favorável
del(17)(p13.1) TP53	796	Adverso
del(6q)	696	Incerto
Normal	1896	Favorável

Mieloma múltiplo

A citogenética constitui-se em um marcador prognóstico importante no mieloma múltiplo (MM). Entretanto, de forma semelhante à LLC, a citogenética convencional é dificultada pelo baixo índice mitótico dos plasmócitos, células características da doença. Além disso, algumas das alterações cromossômicas presentes no MM são crípticas, ou seja, não podem ser visualizadas pela técnica convencional. Portanto, a técnica de FISH é provavelmente a mais indicada na avaliação de pacientes com esta doença. Contudo, ao contrário de outras doenças onco-hematológicas, a proporção de células malignas na amostra de medula óssea é frequentemente baixa, o que pode dificultar a detecção de anormalidades. Desse modo, recomenda-se a realização de FISH em amostras submetidas a técnicas de seleção de plasmócitos (purificação celular ou marcação da imunoglobulina citoplasmática com imunofluorescência).

As alterações mais frequentes nesta doença incluem: hiperdiploidia (mais de 46 cromossomos) ou hipodiploidia (menos de 46 cromossomos), del(13q), translocações envolvendo o gene da cadeia pesada da imunoglobulina (IGH) e del(17p) (Tabela 3)²⁰⁻²². Assim, recomenda-se um painel de sondas de FISH para as seguintes anormalidades citogenéticas: t(4;14), t(14;16) e del(17p).

Subgrupos prognósticos	Anormalidades citogenéticas	Frequência
Alto risco	t(4;14)(p16;q32) FGFR3-IGH (FISH) t(14;16)(q32;q23) IGH-MAF (FISH) t(14;20)(q32;q11.2) IGH-MAFB (FISH) del(17)(p13.1) TP53 (FISH) del(13)(q14) (CC*) Hipodiploidia (CC)	15% 5% 2% 10% 10-20% (CC)/ 50% (FISH)
Baixo risco	Ausência de anormalidades de alto risco e presença de qualquer das anormalidades: Hiperdiploidia** t(11;14)(q13;q32) CCND1-IGH (FISH) t(6;14)(p21;q32) CCND3-IGH (FISH)	50-60% 16-20% 3%

Considerações finais

Nos últimos anos, tem ocorrido rápido avanço no desenvolvimento de métodos diagnósticos de anormalidades genéticas, especialmente de técnicas moleculares como microarray e sequenciamento gênico. Embora estas novas técnicas apresentem a capacidade de gerar uma quantidade extraordinária de informações, a aplicabilidade clínica ainda é restrita, devido à escassez de estudos clínicos, por exemplo, de correlação prognóstica.

A citogenética é uma técnica bem estabelecida, com papel crucial no diagnóstico, prognóstico e monitoramento terapêutico de diversas doenças onco-hematológicas, e considerada indispensável na abordagem destas doenças.

Referências bibliográficas

- Croce CM. Oncogenes and cancer. N Engl J Med. 2008;358:501-11.
- Chen Z, Sandberg AA. Molecular cytogenetic aspects of hematological malignancies: clinical implications. Am J Med Genet. 2002;115(3):130-41.
- Gersen SL, Keagle MB (eds). The principles of clinical cytogenetics. Totowa, NJ: Humana Press, 2004.
- Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M, editor). ISCN (2013): An international system for human cytogenetic nomenclature. Basel: S Karger, 2013.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. (ed). WHO
 Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC
 Press, 2008.
- Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, et al, Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. Blood. 2010;116(3):354-65.
- Foran JM. New prognostic markers in acute myeloid leukemia: perspective from the clinic. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010;47-55.
- Breems DA, Van Putten WI., De Greef GE, Van Zelderen-Bhola SI., Gerssen-Schoorl KB, Mellink CH, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. J Clin Oncol. 2008;26:4791-7.
- Medeiros BC, Othus M, Fang M, Roulston D, Appelbaum FR. Prognostic impact of monosomal karyotype in young adult and elderly acute myeloid leukemia: the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. Blood. 2010;116(13):2224-8.
- Johansson B, Mertens F, Mitelman F. Clinical and biological importance of cytogenetic abnormalities in childhood and adult acute lymphoblastic leukemia. Ann Med. 2004;36(7):492-503.
- Mrózek K, Harper DP, Aplan PD. Cytogenetics and molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2009;23(5):991-1010.
- Schanz J, Tüchler H, Solé F, Mallo M, Luño E, Cervera J, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. J Clin Oncol. 2012;30(8):820-9.
- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood. 2012;120(12):2454-65.
- Nowell P, Hungerford D. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. Science. 1960;132:1497.
- Tefferi A, Skoda R, Vardiman JW. Myeloproliferative neoplasms: contemporary diagnosis using histology and genetics. Nat Rev Clin Oncol. 2009;6(11):627-37.
- Hartmann EM, Ott G, Rosenwald A. Molecular biology and genetics of lymphomas. Hematol Oncol Clin North Am. 2008;22(5):807-23.
- 17. Campbell LJ. Cytogenetics of lymphomas. Pathology. 2005;37(6):493-507.
- Schnaiter A, Mertens D, Stilgenbauer S. Genetics of chronic lymphocytic leukemia. Clin Lab Med. 2011;31(4):649-58.
- Zenz T, Mertens D, Döhner H, Stilgenbauer S. Importance of genetics in chronic lymphocytic leukemia. Blood Rev. 2011;25(3):131-7.
- Avet-Loiseau H. Role of genetics in prognostication in myeloma. Best Pract Res Clin Haematol. 2007;20(4):625-35.
- Stewart AK, Bergsagel PL, Greipp PR, Dispenzieri A, Gertz MA, Hayman SR, et al. A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy. Leukemia. 2007;21(3):529-34.
- Linardi CC, Martinez G, Velloso ED, Leal AM, Kumeda CA, Buccheri V, et Al. Evaluation of chromosomal abnormalities by clg-FISH and association with proliferative and apoptotic indexes in multiple myeloma. Braz J Med Biol Res. 2012;45(11):1074-9.

Classificação dos Linfomas

Sheila Aparecida Coelho Siqueira Felipe Vieira Rodrigues Maciel Luis Alberto de Pádua Covas Lage Juliana Pereira

SUMÁRIO

Introdução, 243

Linfoma de Hodgkin, 243

Linfoma de Hodgkin predominância linfocitária nodular, 243

Linfoma de Hodgkin clássico, 244

Esclerose nodular, 244

Celularidade mista, 245

Depleção linfocitária, 245

Linfoma de Hodgkin clássico rico em linfócitos, 246

Linfomas não Hodgkin, 246

Neoplasias de células linfoides precursoras, 246

Linfoma linfoblástico B e T, 246

Neoplasias de células linfoides B maduras, 246

Leucemia linfoide crônica - linfoma linfocítico, 246

Linfoma da zona marginal esplênica, 247

Linfoma linfoplasmocítico - macroglobulinemia

de Waldeström, 248

Linfoma folicular, 250

Linfoma de células do manto, 251

Linfoma difuso de grandes células B-SOE, 251

Linfoma de grandes células B mediastinal (tímico), 253

Linfoma de Burkitt, 253

Neoplasias de células linfoides T maduras, 253

Leucemia/linfoma de células T do adulto, 254

Linfoma de células NK/T extranodal tipo nasal, 255

Micose fungoide e síndrome de Sézary, 255

Linforna de grandes células anaplásicas, ALK positivo, 256

Considerações finais, 257

Referências bibliográficas, 257

Introdução

Os linfomas constituem um grupo bastante heterogêneo de neoplasias malignas provenientes de linfócitos em diferentes estágios de maturação. De acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS)¹, baseada em uma combinação de aspectos morfológicos, imunofenotípicos, genético-moleculares e clínico-epidemiológicos, se dividem em dois grandes grupos: os linfomas de Hodgkin (LH) e os linfomas não Hodgkin (LNH).

Linfoma de Hodgkin

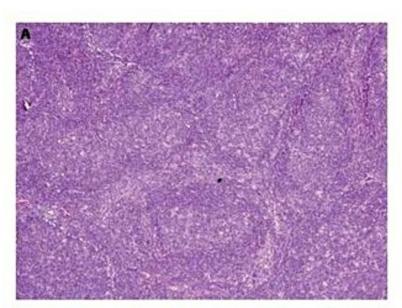
Os LH correspondem a aproximadamente 30% de todos os linfomas. Diferentemente dos LNH, nos quais se observa um acréscimo na incidência em indivíduos idosos e portadores do HIV, a incidência absoluta de LH não sofreu modificações nas últimas cinco décadas. A neoplasia pode ocorrer em qualquer faixa etária, embora seja mais comumente encontrada em jovens dos 15 aos 40 anos, sobretudo entre 25 e 30 anos. A mortalidade por essa doença foi reduzida em mais de 60% desde o início dos anos 1970 por conta dos avanços marcantes em seu tratamento, podendo ser curada na maior parte dos pacientes com esquema terapêutico atual. Classicamente, apresentam-se em dois subgrupos principais: o LH com predomínio linfocitário nodular e o LH clássico.

Linfoma de Hodgkin predominância linfocitária nodular

O subtipo linfoma de Hodgkin predominância linfocitária nodular (LHPLN) difere dos outros por suas características clínicas, morfológicas e imunofenotípicas, assim como pelas células que o originam. Representa aproximadamente 5% de todos os linfomas de Hodgkin e, geralmente, acomete linfonodos cervicais, axilares ou inguinais. O mediastino, o baço e a medula óssea raramente encontram-se infiltrados. As células neoplásicas têm origem em linfócitos B, embora pela composição celular do infiltrado e pelas características clínicas da doença - preferencialmente doença localizada ao diagnóstico, acometimento em jovens - ela deva ser distinguida de outras neoplasias de células B. À histologia, observa-se uma proliferação em arranjo nodular ou nodular e difuso de pequenos linfócitos e células dendríticas. Caracteristicamente são encontradas, de maneira isolada, células com núcleos grandes, multilobados e com citoplasma escasso, denominadas popcorn cells ou L&H (variante linfocítica--histiocítica da célula de Reed-Sternberg). Do ponto de vista imunofenotípico, as células neoplásicas expressam os antígenos CD20, CD79a, BCL6, CD45 e imunoglobulinas de cadeias pesada e leve. Em 50% dos casos, encontra-se expressão do antígeno de membrana epitelial (EMA). Não expressam CD15 e CD30, embora às vezes o CD30 possa ser fracamente positivo. Essas células são rodeadas por linfócitos T que expressam CD3 e às vezes CD57. Pacientes em estágios precoces (I e II) apresentam muito bom prognóstico, com sobrevida global em torno de 10 anos de 80% dos casos. Estágios avançados apresentam prognóstico desfavorável, e 3 a 5% dos casos evoluem para linfoma de grandes células B (Figura 1).

Linfoma de Hodgkin clássico

O linfoma de Hodgkin clássico (LHC) é uma neoplasia linfoide composta por células mononucleares de Hodgkin e células multinucleares de Reed-Sternberg (RS) rodeadas por pequenos linfócitos, eosinófilos, neutrófilos, histiócitos, plasmócitos, fibroblastos e fibras de colágeno. Compreende 95% de todos os casos de linfoma de Hodgkin com dois picos de incidência (distribuição etária bimodal): um entre 15 e 35 anos de idade e outro mais tardio em indivíduos com mais de 50 anos de idade. Em geral, os pacientes apresentam antecedente de mononucleose infecciosa, tendo o vírus Epstein-Barr (EBV) sido



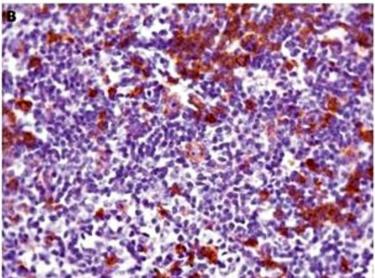


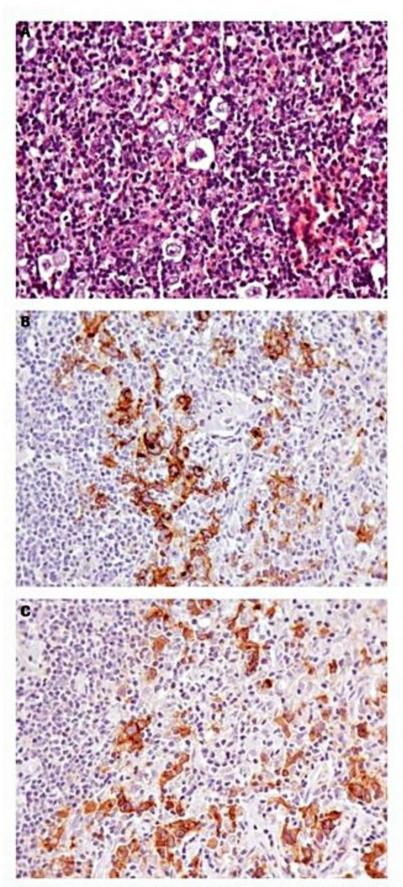
Figura 1. LHPLN. (A) Histologia de linfonodo. (B) Imuno-histoquímica CD20+.

implicado em sua patogênese. A imunodeficiência, como ocorre na infecção pelo HIV, predispõe ao aparecimento do LH associado ao EBV. Geralmente, acomete os linfonodos cervicais (75% dos casos), mediastinais, axilares e para-aórticos. O acometimento extranodal é raro, ocorrendo em somente 15% dos pacientes. Mais de 50% dos pacientes apresentam doença localizada (estádios I e II). Infiltração esplênica ocorre em 20% dos casos, e da medula óssea, em 5% dos casos. As células neoplásicas derivam de uma célula B madura do centro germinativo^{2,3} e caracteristicamente expressam CD30 em quase 100% dos casos e CD15 em 75 a 85%. O CD45 (antígeno leucocitário comum) é geralmente negativo. Em 40% dos casos, o CD20, marcador de célula B, está presente, porém com intensidade variável. A proteína de membrana do EBV (LMP1) está expressa em grau variável, dependendo do subtipo histológico e de fatores epidemiológicos. Muitas células RS expressam o antígeno nuclear de proliferação Ki67. O linfoma de Hodgkin clássico está associado a hiperexpressão e a padrões anormais de citocinas e/ou seus receptores nas células RS. Essa expressão anômala provavelmente é responsável pela grande quantidade de células inflamatórias que constituem o tumor. Baseados nas características desse infiltrado reacional, quatro subtipos histológicos são descritos: esclerose nodular tipos 1 e 2, celularidade mista, depleção linfocitária e LH clássico rico em linfócitos (Figura 2).

Esclerose nodular

O subtipo esclerose nodular (EN) apresenta bandas de colágeno que delimitam nódulos. Corresponde a 70% dos casos de LHC e está presente em igual proporção nos sexos masculino e feminino, entre 20 e 30 anos de idade. Acomete mais frequentemente o mediastino, configurando grandes massas (bulky), o baço, os pulmões em menor proporção e raramente a medula óssea. No linfonodo, os nódulos delimitados por fibrose estão associados a um espessamento da cápsula e contêm um número variável de células RS, células lacunares, pequenos linfócitos e outras células de caráter inflamatório. Caracteristicamente, observam-se células RS que apresentam retração da membrana citoplasmática, dando um aspecto lacunar, daí o nome. Muitas vezes essas células formam agregados e apresentam áreas de necrose. Quando os agregados são proeminentes, é denominada variante sincicial.

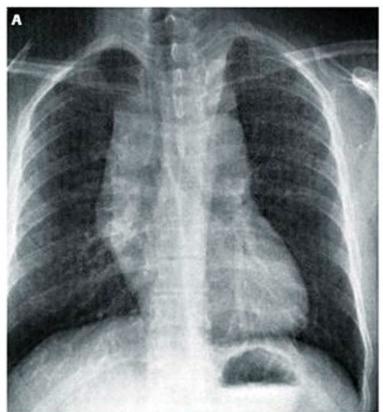
Existem dois tipos de esclerose nodular: o tipo 1, em que a maioria dos nódulos (>75%) contêm raras células de RS em meio a grande quantidade de linfócitos, histiócitos e fibras colágenas, e o tipo 2, em que pelo menos 25% dos nódulos contêm grande número de células de RS. Esta corresponde a esclerose nodular com depleção de linfócitos, assim chamada por alguns autores⁴. O prognóstico no passado era melhor que nos subtipos celularidade mista e depleção linfocitária. Com novas drogas utilizadas no tratamento, essas diferenças foram abolidas. A presença de massa mediastinal maciça confere um pior prognóstico (Figura 3).

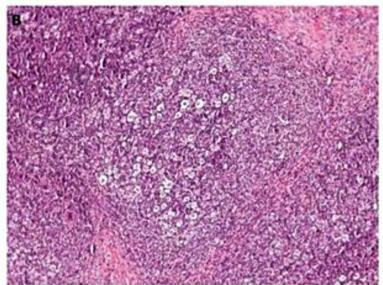


■ Figura 2. (A) LH clássico célula lacunar HE. (B) Imuno-histoquímica CD15+. (C) Imuno-histoquímica CD30+.

Celularidade mista

O subtipo celularidade mista (CM) corresponde a 20 a 25% dos LHC e é o mais associado à infecção pelo HIV nos países desenvolvidos. Predomina em homens (70%) com uma mediana de idade de 37 anos. Ao diagnóstico, apresenta-se em estágios avançados e com sintomas B.





■ Figura 3. Linfoma de Hodgkin, subtipo esclerose nodular (LHEN). (A) Radiografia de tórax – massa mediastinal. (B) Histologia da massa LHEN-HE.

Acomete sobretudo linfonodos periféricos e baço e menos frequentemente figado, medula óssea e outros órgãos. O linfonodo, em geral, está obliterado e pode apresentar fibrose intersticial, porém a cápsula não é espessa e não se observam bandas de colágeno, como na EN. As células RS têm aspecto típico e estão distribuídas em meio a eosinófilos, neutrófilos, histiócitos e plasmócitos. Os histiócitos podem apresentar diferenciação epitelioide, formando pseudogranulomas (Figura 4).

Depleção linfocitária

O subtipo depleção linfocitária (DL) corresponde a menos de 5% dos casos de LH e é mais frequente em homens (75%), com mediana de idade de 37 anos. Em países desenvolvidos, frequentemente é associado a

Figura 4. Linfoma de Hodgkin, subtipo celularidade mista: célula de Reed-Sternberg HE.

infecção por HIV. Acomete sobretudo linfonodos retroperitoneais, órgãos intra-abdominais e medula óssea, podendo infiltrar linfonodos periféricos. Quando diagnosticado, em geral, encontra-se em estágios avançados e associado a sintomas B. O aspecto histológico é variável, com grande quantidade de células de RS e/ou depleção de linfócitos. Às vezes, assemelha-se a forma CM, embora com maior número de células RS; em outras, predominam as células RS pleomórficas, configurando um aspecto sarcomatoso. Muitos casos diagnosticados no passado como sendo DL são reconhecidos hoje em dia como linfomas não Hodgkin de grandes células anaplásicas. Outro aspecto que pode ser encontrado é caracterizado por fibrose difusa, com poucas células RS. Pacientes HIV positivos têm pior prognóstico.

Linfoma de Hodgkin clássico rico em linfócitos

Esse subtipo corresponde a 5% dos casos de LH e é mais frequente em homens, em uma idade maior que nos outros subtipos. Acomete sobretudo linfonodos periféricos e mais raramente o mediastino, sem grandes massas. Em geral, os pacientes se encontram em estágios precoces ao diagnóstico (I e II) e é raro apresentarem sintomas B. Pode se apresentar sob duas formas histológicas, nodular e difusa, embora a forma nodular seja muitíssimo mais frequente que a difusa. Os nódulos são compostos por pequenos linfócitos, assemelhando-se a centros germinativos relativamente pequenos. As células RS são encontradas na zona do manto expandida, e muitas delas são mononucleares. Eosinófilos e neutrófilos podem estar presentes em pequena quantidade. Na forma difusa, predominam os linfócitos T.

Linfomas não Hodgkin

Os linfomas não Hodgkin, segundo a classificação da OMS, se dividem, de acordo com a célula linfoide envolvida, em neoplasias linfoides precursoras e neoplasias de células maduras B, T e NK. Essa classificação tem muita utilidade clínica e distingue mais de 40 subtipos (Quadro 1)⁵.

Neoplasias de células linfoides precursoras

Linfoma linfoblástico B e T

O linfoma linfoblástico B e T (LLB-B e T) e a leucemia linfoblástica aguda correspondem à mesma doença, em diferentes fases de evolução. O linfoma linfoblástico de fenótipo T compreende de 85 a 90% dos linfomas linfoblásticos. Geralmente, se apresenta como uma grande massa em mediastino (bulky), de crescimento rápido e com derrame pleural associado. Quando o processo não infiltra a medula óssea e o sangue periférico não contém linfoblastos, o diagnóstico é de linfoma. Quando a medula óssea apresenta mais de 25% de linfoblastos e no sangue periférico observam-se células circulantes, estamos diante de uma leucemia linfoide aguda. Outros sítios comumente envolvidos são linfonodos periféricos, figado, baço, sistema nervoso central (SNC), anel de Waldeyer e pele. As células neoplásicas são de tamanho médio, com citoplasma escasso, cromatina moderadamente condensada e nucléolo pouco visível. Expressam TdT e marcadores linfoides T (CD2+, CD3+, CD5+, CD7+), frequentemente com coexpressão de CD4 e CD8. O CD1a e o CD3 citoplasmático também podem ser positivos. Pode haver expressão anômala de marcadores de linhagem mieloide como CD13 e CD33. Com esquemas terapêuticos atuais, o prognóstico em geral é bom (Figura 5).

Neoplasias de células linfoides B maduras

As neoplasias de células B maduras compreendem 85% dos linfomas não Hodgkin. Elas mimetizam os estágios de diferenciação das células B normais e apresentam morfologia e imunofenótipo que as distingue de acordo com a célula que as originou. Os tipos mais comuns são o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) e o linfoma folicular (LF), que correspondem a mais de 50% dos LNH. O LNHDGCB tem comportamento agressivo, e o LF, indolente. Muitos desses linfomas apresentam anormalidades citogenéticas características envolvendo translocações úteis para diferenciá-los. Neste capítulo, são abordados os linfomas mais observados na prática clínica, que, muitas vezes, encontram-se em fase circulante, permitindo que se faça o diagnóstico e a classificação pela imunofenotipagem de sangue periférico.

Leucemia linfoide crônica - linfoma linfocítico

É uma neoplasia de pequenos linfócitos B, de aspecto monomórfico, que se encontram envolvendo sangue periférico, medula óssea e linfonodos. Nestes, observam-se os característicos pseudofolículos. Compreende 90% das leucemias crônicas na Europa e nos Estados Unidos, acometendo frequentemente indivíduos maiores de 60 anos de idade. A doença é marcada pela presença de mais de

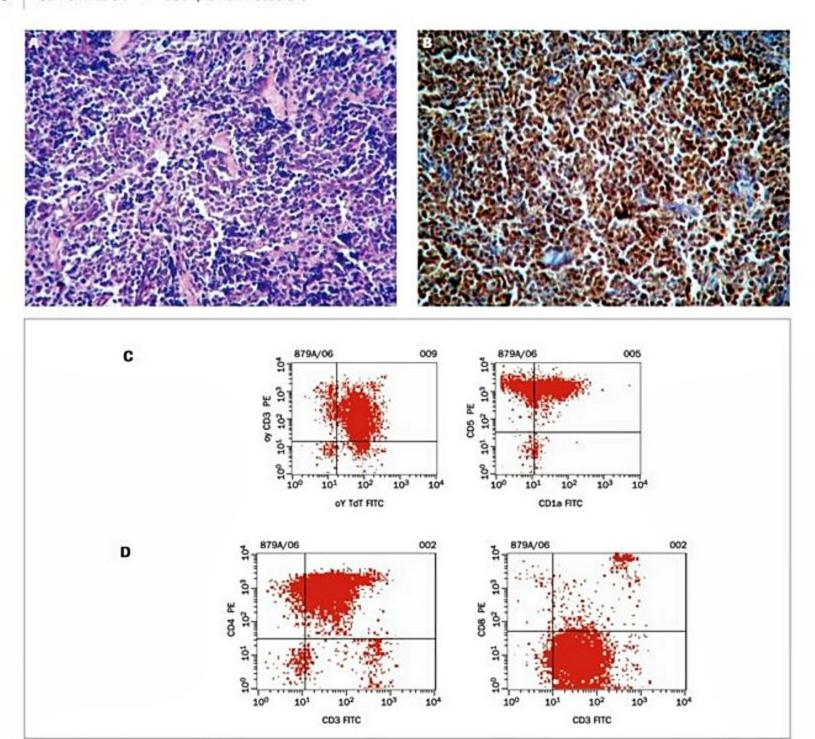
Neoplasias de células linfoldes precursoras	Linfoma de grandes células B intravascular
Leucemia/linfoma linfoblástico B	Linfoma difuso de grandes células B ALK positivo
Leucemia/linfoma linfoblástico B com anomalias genéticas recorrentes	Linfoma plasmablástico
Linfoma/leucemia linfoblástica T	Linfoma de grandes células B originário de doença de Caltleman
Neoplasias de células linfoides B maduras	multicêntrica associada a HHV8
Leucemia linfoide crônica/linfoma linfocítico	Linfoma primário de efusões
Leucemia profinfocítica B	Linfoma de Burkitt
Linfoma linfoplasmocítico	Linfoma de células B, não classificável, com características intermediária
Linforna da zona marginal esplênica	entre linfoma difuso de grandes células B e linfoma de Burkitt
Tricoleucemia	Linfoma de células B, não classificável, com características
Linfoma da zona marginal esplénica, não classificável	intermediárias entre linfoma difuso de grandes células B e linfoma de
Linfoma de pequenas células B difuso da polpa vermelha esplênica	Hodgkin clássico
Tricoleucemia, variante	Neoplasias de células linfoides T e NK maduras
Linfoma linfoplasmocítico (macroglobulinemia de Waldenström)	Leucemia prolinfocítica T
Doenças das cadeias pesadas	Leucemia linfocítica de células T granulares
Doença da cadeia pesada alfa	Doença linfoproliferativa crônica de células NK
Doença da cadeia pesada gama	Leucemia agressiva de células NK
Doença da cadeia pesada miu	Doença linfoproliferativa T sistêmica da infância EBV positiva
Mieloma múltiplo	Linfoma Hydroa vaciniforme-símile
Plasmocitoma ósseo solitário	Leucemia/linfoma de células T do adulto
Plasmocitoma extra-ósseo	Linfoma de células NK/T extranodal do tipo nasal
Linforna da zona marginal extranodal do tecido linfoide associado à	
mucosa (linfoma Malt)	Linfoma de células T hepatoesplénico
Linfoma da zona marginal nodal	Linfoma de células T do tipo paniculite subcutânea
Linfoma da zona marginal nodal pediátrico	Micose fungoide
Linforna folicular	Síndrome de Sézary
Linfoma folicular pediátrico	Doenças linfoproliferativas cutâneas primárias de células T CD30 positivo
Linfoma centrofolicular cutâneo primário	Papulose linfomatoide
Linfoma do manto	Linfoma cutâneo primário de grandes células anaplásicas
Linfoma difuso de grandes células B, SOE	Linfoma cutâneo primário de células T gama-delta
Linfoma difuso de grandes células B rico em linfócitos T e histiócitos	Linfoma cutâneo primário de células T citotóxicas epidermotrópico
Linfoma difuso de grandes células B do sistema nervoso central	agressivo CD8 positivo
Linfoma difuso de grandes células B cutâneo primário, do tipo da perna	Linforna cutâneo primário de células T pequenas/médias CD4 positivo
Linfoma difuso de grandes células B do idoso EBV positivo	Linfoma de células T periféricas, SOE
Linfoma difuso de grandes células B associado com inflamação crônica	Linforna de células T angioimunoblástico
Granulomatose linfomatoide	Linfoma de grandes células anaplásicas, ALK positivo
Linfoma de grandes células B mediastinal (tímico)	Linfoma de grandes células anaplásicas, ALK negativo

5.000 linfócitos clonais circulantes em sangue periférico. Tais linfócitos apresentam morfologia característica marcada por tamanho pequeno, alta relação núcleo-citoplasmática e cromatina compactada em blocos. Frequentemente são observadas células fantasmas ou manchas de Gümprecht no esfregaço de sangue periférico. Tais células apresentam fenótipo clássico com expressão de marcadores pan B (CD19+, CD20+dim, CD79+ dim ou negativo, sIgM+dim ou negativo, CD200+) com coexpressão dos marcadores CD23 e CD5. Boa parcela dos pacientes é assintomática, não merecendo terapia específica, e essa deve-

rá ser empregada quando os pacientes apresentarem sintomas B, adenomegalias difusas, hepatoesplenomegalia volumosa ou citopenias de etiologia imune ou associadas a infiltração neoplásica da medula óssea (Figura 6).

Linfoma da zona marginal esplênica

O linfoma da zona marginal esplênica (LZME) corresponde a menos de 1% das neoplasias linfoides e incide em igual proporção em ambos os sexos, caracteristicamente ocorrendo em indivíduos maiores de 50 anos⁷. Clinicamente,



■ Figura 5. Linfoma linfoblástico T. (A) Histologia do linfonodo. (B) Imuno-histoquímica TdT+. (C) Imunofenotipagem; coexpressão CD3+/TdT+; coexpressão CD5+/CD1a+. (D) Imunofenotipagem; coexpressão CD3+/CD4+; coexpressão CD3+/CD8-.

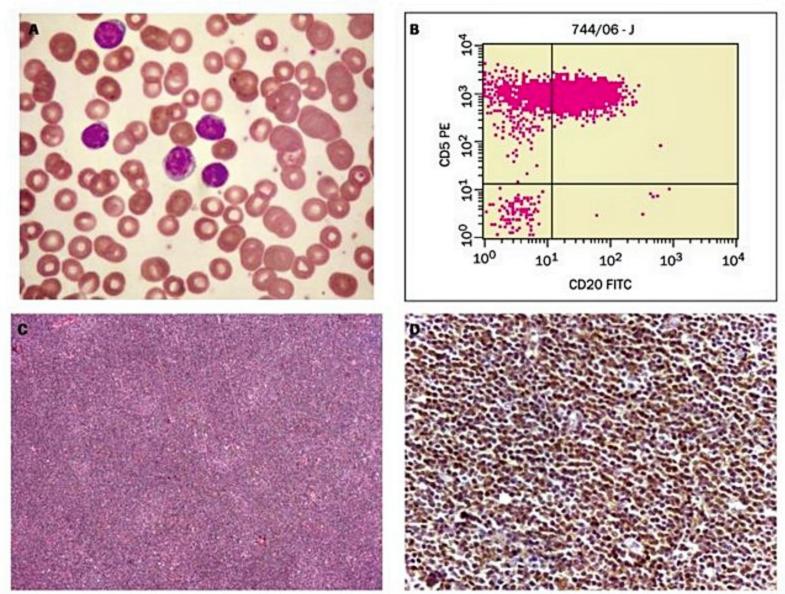
os pacientes apresentam esplenomegalia muitas vezes volumosa, acompanhada de fenômenos autoimunes (anemia e trombocitopenia), e cerca de um terço dos pacientes pode apresentar pequeno pico monoclonal no soro.

Na polpa branca do baço, pequenos linfócitos rodeiam ou infiltram os centros germinativos reativos com destruição da zona do manto normal dos folículos linfoides. A polpa vermelha também está infiltrada com pequenas e grandes células que invadem os sinusoides esplênicos. Histiócitos epitelioides podem estar presentes, assim como pode ser observada diferenciação celular plasmocitoide. Nos linfonodos do hilo esplênico, os sinusoides estão dilatados, e as células neoplásicas substituem os folículos reativos, sem delimitar perfeitamente a zona marginal. Na medula óssea, a infiltração é do tipo nodular e intersticial.

Na fase circulante, os linfócitos apresentam projeções citoplasmáticas (vilosidades) em um dos polos da célula. A imunofenotipagem mostra a origem em células B (CD20+, CD79a+). A ausência de expressão de CD5 e ciclina D1 é útil para diferenciá-lo da LLC e do linfoma do manto. O curso é indolente, e os pacientes se beneficiam com a esplenectomia, obtendo sobrevida prolongada (Figura 7).

Linfoma linfoplasmocítico – macroglobulinemia de Waldeström

O linfoma linfoplasmocítico (LLP) é uma doença rara, compreendendo 1,5% dos linfomas nodais⁶ que aparecem em indivíduos idosos (mediana de 63 anos de idade), com leve predomínio no sexo masculino. As células



■ Figura 6. LLC. (A) Citologia de sangue periférico. (B) Imunofenotipagem: coexpressão CD20dim/CD5++. (C) Histologia de linfonodo - HE. (D) Imuno-histoquímica CD23+.

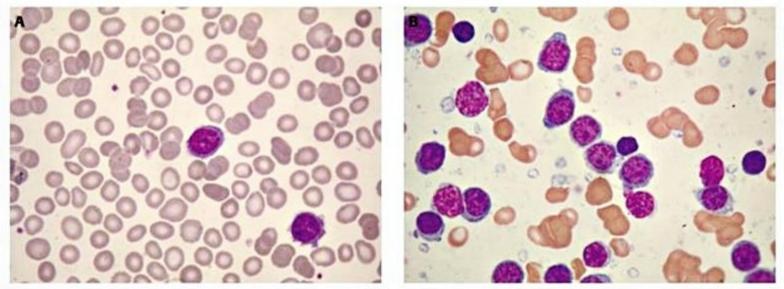


Figura 7. LZME. (A) Citologia de sangue periférico. (B) Imprint de baço.

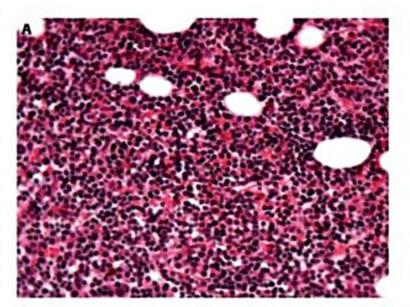
neoplásicas secretam uma imunoglobulina monoclonal IgM (> 3g-dL) ou uma crioglobulina, provocando em 10 a 30% dos pacientes sintomas de hiperviscosidade

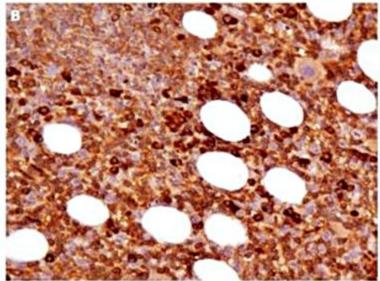
sanguínea (fadiga, cansaço, turvação visual, cefaleia, torpor, acidente vascular encefálico, dor precordial). Neuropatia é observada em 10% dos pacientes e resulta da reatividade da IgM com a mielina. Depósitos de IgM podem ocorrer na pele e no trato gastrintestinal, provocando diarreia. Pode-se observar também coagulopatia pela ligação da IgM com plaquetas, fibrina e fatores de coagulação. As células neoplásicas são pequenos linfócitos B que apresentam diferenciação plasmocitoide. O citoplasma é abundante, basófilo e contém Ig no seu interior. Na medula óssea, podem ser encontrados agregados linfoides e/ou infiltração difusa ou intersticial. No linfonodo, a infiltração é difusa. No sangue periférico, observa-se uma mescla de pequenos linfócitos, plasmócitos e linfócitos plasmocitoides. A imunofenotipagem revela Ig de superfície e de citoplasma tipo IgM, podendo raramente expressar IgG ou IgA. Os marcadores de células B CD19, CD20, CD22, CD79a e CD38 são positivos. A falta de expressão de CD5 e a presença de Ig citoplasmática são úteis para diferenciá-lo da LLC e linfoma de células do manto. Translocação t(9;14) e rearranjo do gene PAX-5 são observados em 50% dos casos (Figura 8).

Linfoma folicular

Corresponde a 35% dos linfomas não Hodgkin do adulto nos Estados Unidos e a 20 a 25% no restante do mundo. A incidência é menor na Europa, na Ásia e nos países em desenvolvimento. Acomete mais frequentemente indivíduos adultos do sexo masculino (1,7:1), com mediana de idade de 59 anos. Raramente ocorre em jovens com menos de 20 anos. Muitos pacientes apresentam doença avançada ao diagnóstico, incluindo linfonodos abdominais e torácicos, baço, medula óssea (40% dos casos), sangue periférico e anel de Waldeyer. Pode ocorrer infiltração de sítios extranodais, como trato gastrointestinal e pele8. Somente um terço dos pacientes apresenta doença localizada, em estágio I e II, ao diagnóstico. No linfonodo, predomina morfologia nodular. Os folículos neoplásicos são mal delimitados e apresentam frequentemente zona do manto reduzida. Podem ser observadas regiões com infiltração difusa e esclerose. Caracteriza-se o linfoma como folicular se apresentar mais de 75% de folículos; folicular e difuso, se houver de 25 a 75% de folículos; e minimamente folicular, se tiver menos de 25% de folículos.

A maioria dos linfomas foliculares é composta por dois tipos de células normalmente encontradas no centro germinativo: células pequenas, com núcleo clivado, nucléolo pouco visível e citoplasma pálido, que são os centrócitos ou células centrofoliculares clivadas; e as células grandes, de forma oval ou arredondada e com núcleo com 1 a 3 nucléolos dispostos perifericamente que são centroblastos ou células centrofoliculares não clivadas. Com base no número absoluto de centroblastos no folículo neoplásico, são descritos três tipos histológicos: grau 1: de 0 a 5 centroblastos; grau 2: de 6 a 15 centroblastos; e grau 3: mais de 15 centroblastos. Na nova classificação da OMS, o grau 3 é subdividido em 3A quando centrócitos residuais estão presentes, e 3B quando centroblastos formam agrupamentos.





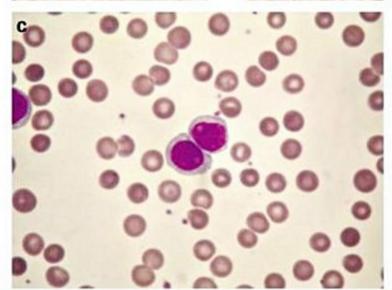


Figura 8. LLP. (A) Histologia de medula óssea. (B) Imuno-histoquímica IgM+.(C) Citologia de sangue periférico.

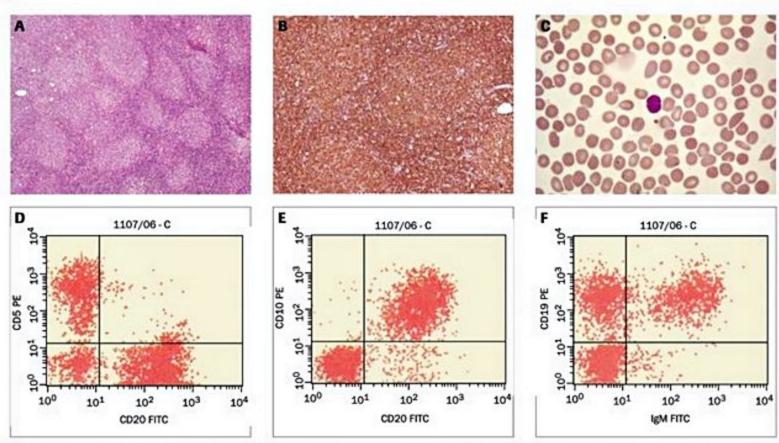
As células neoplásicas expressam Ig de superfície (IgS), em geral IgM, IgD ou IgG, e muito raramente IgA. Os marcadores de células B CD19, CD20, CD22 e CD79a são positivos, assim como CD10, BCL-6 e BCL-2 (expresso em quase 100% dos LF grau 1 e 75% dos LF grau 3). Nos linfomas foliculares grau 3, o CD43 frequentemente é positivo. A translocação entre os cromossomos 14 e 18 t(14;18), que superexpressa a proteína BCL2, impede que as células neoplásicas entrem em apoptose. O prognóstico depende do grau histológico. Em geral, é de curso indolente, embora o grau 3 apresente uma evolução mais agressiva, sendo tratado como linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) (Figura 9).

Linfoma de células do manto

O linfoma de células do manto (LCM) corresponde a 3 a 10% dos LNH e acomete indivíduos com meia-idade ou idosos (60 anos), com predomínio no sexo masculino (2:1). Os linfonodos estão frequentemente infiltrados, seguidos do baço e da medula óssea, com ou sem infiltração do sangue periférico. O trato gastrointestinal e o anel de Waldeyer são os sítios extranodais mais acometidos (> 30% dos pacientes). Muitos pacientes encontram-se em estágios avançados (III ou IV) ao diagnóstico, com linfonodomegalias proeminentes, hepatoesplenomegalia e infiltração de medula óssea em 50% dos casos. Células circulantes no sangue periférico são encontradas em 25% dos pacientes9, fazendo diagnóstico diferencial com leucemia pró-linfocítica B. No linfonodo, há destruição de arquitetura com proliferação vagamente nodular, difusa e com alargamento da zona do manto. Observa-se hialinização de pequenos vasos e histiócitos epitelioides, que ocasionalmente dão um aspecto em "céu estrelado". Existem vários tipos morfológicos, embora duas variantes histológicas sejam consideradas mais importantes: a variante blastoide, em que as células se assemelham a linfoblastos, apresentando núcleo com cromatina frouxa e alto índice mitótico; e a variante pleomórfica, em que são observadas células heterogêneas, com núcleo oval e clivado, citoplasma pálido e nucléolo proeminente. Outra variante do LCM, com pequenos linfócitos de cromatina condensada, pode ser confundida com linfoma linfocítico. Já a variante com células de tamanho maior e citoplasma abundante que se assemelha às células B monocitoides da zona marginal pode ser confundida com o linfoma da zona marginal. As células neoplásicas apresentam imunofenótipo de células B com IgM e IgD de forte intensidade. São CD5+, CD10-, BCL6-, CD23-, CD200-, FMC7+, CD79b+ e CD43+. Todos os casos apresentam a proteína BCL2 positiva e expressam ciclina D1. A expressão dessa proteína está associada à translocação dos cromossomos 11 e 14 t(11;14). O curso clínico geralmente é agressivo (Figura 10)10.

Linfoma difuso de grandes células B-SOE

O linfoma difuso de grandes células B-SOE (LDGCB) é uma proliferação difusa de células de grande porte (o dobro do tamanho de um linfócito maduro), que corresponde a 30 a 40% dos LNH do adulto. É o linfoma mais frequente em países desenvolvidos e predomina em indivíduos na sétima década de vida, embora possa ser visto em crianças. É um pouco mais frequente no sexo masculino. Nas últimas décadas, sua incidência tem aumentado independentemente do fator de risco HIV. Os pacientes podem apresentar infiltra-



■ Figura 9. Linfoma folicular. (A) Histologia de linfonodo. (B) Imuno-histoquímica bcl2+. (C) Citologia de sangue periférico célula clivada. (D) Imunofenotipagem CD20+/CD5-. (E) Imunofenotipagem – coexpressão CD20+/CD10+. (F) Imunofenotipagem – coexpressão CD19+/IgM+.

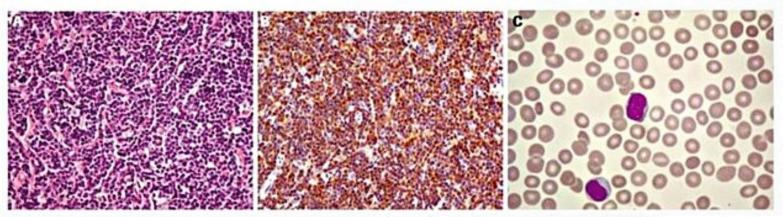


Figura 10. LM. (A) Histologia de linfonodo HE. (B) Imuno-histoquímica ciclina D1+. (C) Citologia de sangue periférico.

ção nodal ou extranodal. Mais de 40% inicialmente estão confinados a um sítio extranodal¹¹. Os mais comuns são o estômago e a região ileocecal. Outros sítios primários extranodais podem ser o sistema nervoso central (SNC), pele, ossos, testículos, pulmões, rins, fígado, baço, glândulas salivares e anel de Waldfeyer, e, na mulher, o trato genital. A infiltração da medula óssea e do sangue periférico ao diagnóstico é rara. Clinicamente tem curso agressivo, com os pacientes apresentando grandes massas e doença disseminada ao diagnóstico⁹. Existe a forma "de novo" ou primária e a que resulta da progressão e transformação de um linfoma indolente (linfoma linfocítico, linfoma folicular, linfoma da zona marginal etc.).

Imunodeficiências são fatores de risco bem estabelecidos para o aparecimento desse linfoma. Nos linfonodos, pode-se observar infiltração parcial, interfolicular ou total, com destruição da arquitetura. Nos sítios extranodais, forma massas tumorais com ou sem fibrose. O LDGCB geralmente expressa imunofenótipo pan B (CD19+, CD20+, CD22+ e CD79a+). As Ig de superfície e de citoplasma podem ser encontradas em 50 a 75% dos casos (IgM > IgG > IgA). Podem expressar CD30 em 10% dos casos. BCL2 é positivo em 30 a 50% dos casos, e a expressão nuclear de BCL6 é observada em grande proporção. A expressão do ki67, que indica proliferação celular, apresenta alto índice (> 40%), podendo chegar em alguns casos a mais de 90%. É um linfoma de curso agressivo, potencialmente curável com esquemas contendo rituximabe (anticorpo monoclonal anti-CD20), porém existem fatores de mau prognóstico, como hiperexpressão da proteína P53, expressão de BCL2, idade > 60 anos, DHL elevado, estágio clínico avançado (III ou IV) e baixo performance status ao diagnóstico (Figura 11).

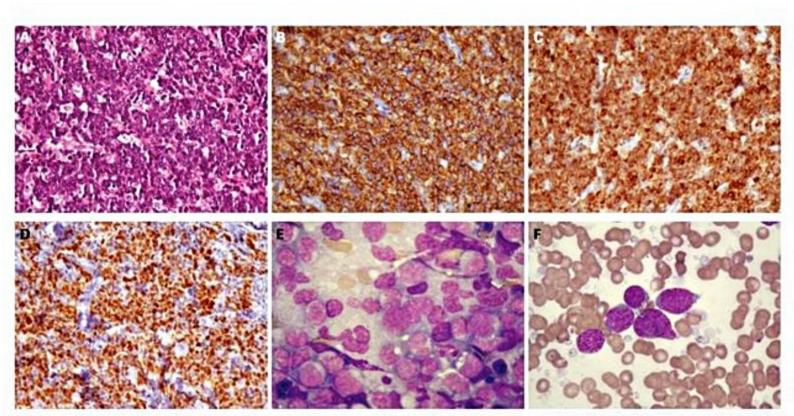


Figura 11. LDGCB-SOE. (A) Histologia de linfonodo HE. (B) Imuno-histoquímica CD20+. (C) Imuno-histoquímica bcl2+. (D) Imuno-histoquímica Ki 67+. (E) Imprint de linfonodo. (F) Citologia de linfonodo.

Linfoma de grandes células B mediastinal (tímico)

Esse subtipo de linfoma de grandes células B acomete o mediastino e apresenta características clínicas, fenotípicas e genotípicas distintas. Mais frequente em jovens entre a 3ª e 5ª décadas, predomina no sexo feminino12. Apresenta-se como doença localizada com sinais e sintomas relacionados à presença de uma grande massa no mediastino anterior, muitas vezes provocando síndrome de compressão da veia cava superior. Quando disseminado, infiltra rins, suprarrenais, figado, pele e cérebro12. Histologicamente, caracteriza-se por uma proliferação neoplásica difusa com fibrose. A identificação de remanescente tímico é facilitada pela imuno-histoquímica. As células neoplásicas têm tamanho e forma nuclear variáveis. Muitas vezes, o citoplasma é abundante. Encontra-se também pequeno número de eosinófilos e linfócitos. O fenótipo desse linfoma é B (CD19+, CD20+), entretanto as Ig e os HLA classes I e II são negativos. O CD30 pode estar expresso, embora de fraca intensidade. O CD45 é positivo, diferenciando-o do linfoma de Hodgkin clássico, que é tipicamente negativo. Os pacientes que apresentam disseminação para órgãos adjacentes intratorácicos têm pior prognóstico que os pacientes com doença localizada no mediastino.

Linfoma de Burkitt

O linfoma de Burkitt (LB) é muito agressivo, frequentemente extranodal, muitas vezes leucemizado. Acredita-se que a leucemia linfoblástica aguda do tipo L3 e o LB sejam fases distintas da mesma doença. São reconhecidas três variantes clínicas, com morfologia, biologia e apresentação clínica diferentes.

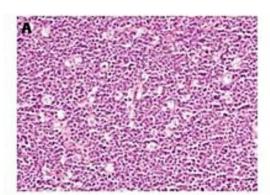
- 1. A forma endêmica é a mais comum na criança, encontrada na África Equatorial e na Nova Guiné, com incidência entre 4 e 7 anos de idade e predomínio no sexo masculino (2:1). Corresponde à distribuição geográfica da malária endêmica¹³. Em geral, apresenta como sítio primário a região mandibular e os ossos da órbita. No trato digestivo, íleo e ceco também são acometidos, assim como ovários, rins e mamas.
- A forma esporádica pode ser observada em todo o mundo, predomina em crianças e adultos jovens (mediana de 30 anos), a incidência é baixa, 1 a 2% de to-

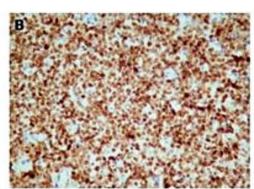
dos os linfomas na Europa e nos Estados Unidos, com predomínio no sexo masculino na proporção de 2 ou 3:1. A infecção precoce pelo EBV e a baixa condição socioeconômica estão associadas à prevalência do vírus nessa forma de apresentação¹⁴. O tumor se inicia geralmente como grandes massas (bulky) no abdome, sendo a região ileocecal mais frequente. Assim como na forma endêmica, acomete também rins, mamas e ovários. Linfonodos periféricos infiltrados são mais frequentemente observados em adultos.

 A forma associada à imunodeficiência é observada principalmente na infecção pelo HIV, como manifestação inicial da síndrome de imunodeficiência adquirida (aids). O EBV pode ser identificado em até 40% desses casos15. Os sítios extranodais são os mais frequentemente acometidos, variando de acordo com a forma clínica, embora exista sempre risco de infiltrar o SNC. À histologia, as células de médio tamanho apresentam um aspecto monótono de infiltração, com retração do citoplasma. O núcleo com cromatina condensada apresenta nucléolos centrais, basófilos e bem evidentes, sendo observado grande número de mitoses. O citoplasma tem vacúolos que contêm lipídios. O aspecto histológico típico é de "céu estrelado", por conta da presença de macrófagos com restos apoptóticos em seu interior. À imunofenotipagem, as células expressam IgM de superfície, antígenos B (CD19+, CD20+, CD22+) e CD10 e BCL6. O TdT e o BCL2 são negativos. O antígeno nuclear ki67, que representa a fração de crescimento do tumor, é positivo em aproximadamente 100% das células. Em todos os casos, encontra--se translocação entre os cromossomos 8 e 14 t(8;14), com expressão do gene MYC. Apesar desta neoplasia ser altamente agressiva, ela é potencialmente curável com poliquimioterapia (Figuras 12 e 13).

Neoplasias de células linfoides T maduras

As neoplasias de células T e células NK são relativamente raras, mas mostram diferenças significativas na incidência em diferentes regiões no mundo, apresentando então padrão de distribuição geográfica característico. São mais comuns em asiáticos e clinicamente podem ser doenças linfoproliferativas de curso agressivo e prognóstico reservado. A exceção é o linfoma de grandes células anaplásicas ALK po-





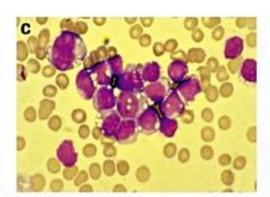


Figura 12. Linfoma de Burkitt. (A) Histologia de linfonodo HE. (B) Imuno-histoquímica Ki67+. (C) Citologia de MO - LB.

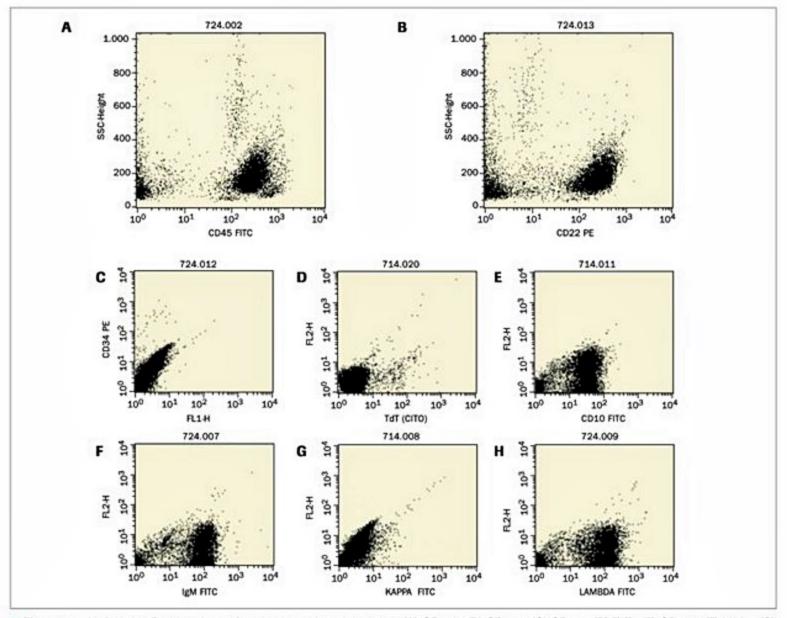


Figura 13. Linfoma de Burkitt:= imunofenotipagem de medula óssea. (A) CD45+. (B) CD22+. (C) CD34-. (D) TdT-. (E) CD10+. (F) IgM+. (G) Kappa-. (H) Lambda+.

sitivo, que apresenta bom desfecho quando adequadamente tratado com poliquimioterapia. Neste capítulo, serão destacados os linfomas mais encontrados na prática clínica.

Leucemia/linfoma de células T do adulto

A leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL) está relacionada à infecção por um retrovírus, o HTLV-1, que é endêmico em várias regiões, particularmente no Japão, no Caribe e na África Central. Tem uma latência muito prolongada e afeta indivíduos que foram expostos ao vírus quando pequenos, já que esse ultrapassa a barreira hematoplacentária e também é isolado no leite materno. Sua distribuição está vinculada à prevalência desse vírus na população. A incidência é estimada em 2,5% dos portadores no Japão. Casos esporádicos são vistos nos Estados Unidos e outras partes do mundo. Ocorre em indivíduos adultos, em torno de 55 anos de idade, com predomínio no sexo masculino, na proporção de 1,5:1. Os linfonodos periféricos e o sangue periférico são locais frequentes de infiltração. A pele é o sítio extranodal mais

frequente (50% dos casos), seguida por baço, pulmão, figado, trato gastrintestinal e SNC. Clinicamente observam-se quatro variantes:

- 1. A forma aguda é caracterizada por leucocitose acentuada, com células neoplásicas apresentando núcleos polilobulados e citoplasma basofilico, assemelhando-se a uma flor (flower cell). Cursa com eosinofilia, infiltração cutânea do tipo rash e linfonodomegalias generalizadas. Hipercalcemia com lesões líticas é comum, por conta da atividade osteoclástica.
- A forma linfomatosa é caracterizada por grandes massas linfonodais, sem acometimento de sangue periférico. Ao diagnóstico, encontra-se, em geral, em estágios avançados.
- A forma crônica associa-se à infiltração de pele e, apresenta linfocitose absoluta, porém com menor número de células tipo flower.
- 4. A forma smoldering tem número normal de leucócitos, com menos de 5% de células anômalas no sangue periférico, infiltração de pele e muitas vezes, infiltração pulmonar.

Agudização de forma crônica e forma smoldering ocorre em 25% dos casos. O imunofenótipo é de células T (CD2+, CD3+, CD5+), com perda de expressão de CD7 e hiperexpressão de CD25. A maioria dos casos é CD4+ e CD8-. O prognóstico varia de acordo com a forma clínica. As formas crônicas e smoldering têm melhor prognóstico. Nas formas aguda e linfomatosa, a sobrevida é de dias a poucos meses. As causas de óbito geralmente são complicações infecciosas e relacionadas a hipercalcemia (Figuras 14 e 15).

Linfoma de células NK/T extranodal tipo nasal

O linfoma de células NK/T extramodal tipo nasal (LNK-T) é associado ao EBV e acomete preferencialmente a cavidade nasal, a nasofaringe e o palato, embora possa ser observado em outros sítios extranodais, como trato gastrointestinal, testículos e pele. Prevalece na Ásia, na América Central e na América do Sul, em indivíduos adultos, do sexo masculino. Pode ser observado em indivíduos imunossuprimidos e pós-transplante. Os pacientes com acometimento da cavidade nasal apresentam sinais de obstrução e sangramento decorrente da destruição tecidual extensa. Raramente infiltra a medula óssea. Durante a evolução, pode disseminar para

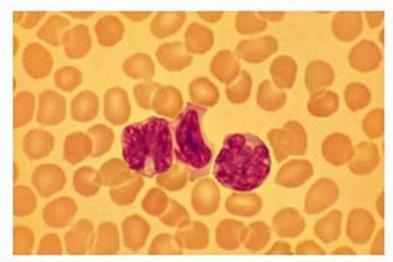
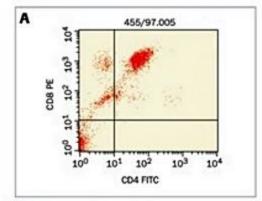


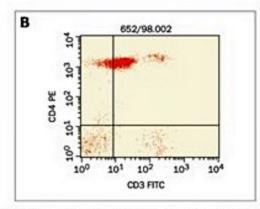
Figura 14. ATLL. Células flower em sangue periférico.

pele, linfonodos, órgãos a distância ou evoluir com fase leucêmica rapidamente fatal. À histologia, observam-se ulcerações de mucosa e infiltração difusa de padrão angiocêtrico e angioinvasivo. As células têm tamanho variável, com núcleo irregular e cromatina granular. Alguns casos mimetizam processos inflamatórios em decorrência da infiltração por linfócitos pequenos, plasmócitos, histiócitos e eosinófilos. Necrose extensa costuma ser observada na histopatologia. A imunofenotipagem característica é CD2+, CD56+, CD3 de superfície negativo e CD3 épsilon-citoplasmático positivo. Os marcadores de células T CD4, CD5, CD8, CD16, CD57, em geral, são negativos. CD43, CD45RO, CD25 (receptor de IL-2) e CD95 (Faz) são positivos. O prognóstico é variável. Alguns pacientes (doença localizada) respondem à radioterapia em altas doses e poliquimioterapia, enquanto outros apresentam um comportamento muito agressivo, com disseminação neoplásica e óbito precoce (Figura 16).

Micose fungoide e síndrome de Sézary

É o subtipo mais comum dos linfomas de células T, correspondendo a 0,5% de todos os LNH. É mais frequente em pacientes adultos e do sexo masculino na proporção de 2:1. A doença inicialmente é limitada à pele por períodos longos. Durante anos, os pacientes apresentam lesões em placas, inicialmente localizadas. Quando a doença progride, generaliza-se em toda a pele, formando grandes placas ou mesmo tumorações. Em estágios avançados, ocorre disseminação para linfonodos, figado, baço, pulmões15 e eventualmente medula óssea. Raramente o paciente apresenta doença generalizada, com eritrodermia e aparecimento de células no sangue periférico, constituindo a chamada síndrome de Sézary. Não há consenso de quantas células são necessárias para se fazer esse diagnóstico, embora alguns autores indiquem um mínimo de 1.000 células de Sézary por m^{3,8,16} A patogênese é desconhecida. À histologia, evidencia-se um infiltrado epidermotrópico, de células de tamanho pequeno a médio, com núcleo irregular, de aspecto cerebriforme, que, quando formam agregados na epiderme, constituem os microabscessos de Pautrier. Na





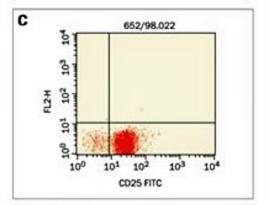


Figura 15. ATLL. Imunofenotipagem de sangue periférico. (A) Coexpressão CD4/CD8. (B) Coexpressão CD3/CD4. (C) Perda de expressão de CD7.

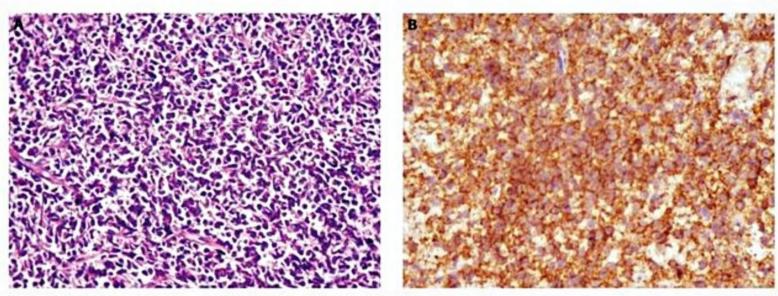


Figura 16. Linfoma NK. (A) Histologia HE. (B) Imuno-histoquímica CD56+.

derme, o infiltrado pode ser em faixa ou difuso. Nos linfonodos, há uma expansão paracortical com proliferação de células interdigitantes (linfoadenopatia dermatopática). O imunofenótipo típico é CD2+, CD3+, TCRbeta+, CD5+, CD4+, CD8-, com perda dos antígenos CD7 e CD26. Raros casos são CD8 ou TCR-delta positivos. Expressão aberrante de outros antígenos T pode ser encontrada, principalmente em casos avançados. Alterações citogenéticas complexas do tipo estrutural e numéricas podem ser visualizadas em estágios avançados. Pacientes com doença limitada apresentam prognóstico muito favorável, com sobrevida semelhante à da população normal. Pacientes com doença avançada, sobretudo aqueles com disseminação extracutânea, têm prognóstico desfavorável, com sobrevida entre 10 e 20% em 5 anos. DHL elevado e idade acima de 60 anos também são fatores adversos. Pode ocorrer ainda transformação para linfoma de células T periféricas16 (Figura 17).

Linfoma de grandes células anaplásicas, ALK positivo

O linfoma de grandes células anaplásicas (LA) corresponde a 3% dos LNH do adulto e 10 a 30% dos LNH de crianças. Acomete indivíduos jovens, nas primeiras três décadas de vida, com predomínio no sexo masculino (6,5:1). Pode se apresentar em linfonodos e sítios extralinfonodais como pele, osso, pulmão e figado. O acometimento de vísceras e SNC é raro. A presença de massa mediastinal é bem menos frequente que no LH. A medula óssea está infiltrada em até 30% dos casos. A maioria dos pacientes apresenta-se com doença em estágio avançado (III ou IV) e com sintomas B, principalmente febre alta, por ocasião do diagnóstico. À histologia, as células neoplásicas na forma mais comum de LA apresentam citoplasma abundante, basofilico, com região eosinofilica próxima ao núcleo (dot), que é excêntrico e em forma

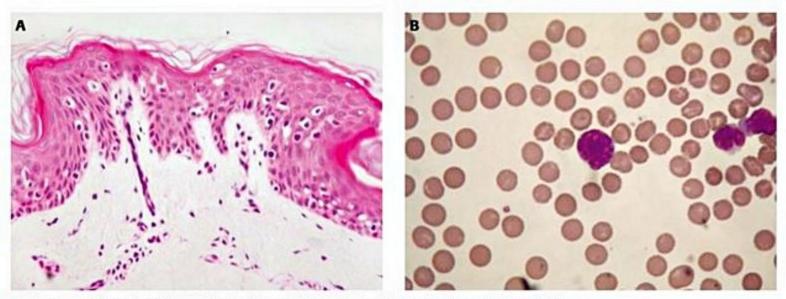


Figura 17. Micose fungoide. (A) Histologia da pele HE. (B) SP - síndrome de Sézary: célula cerebriforme.

de rim (hallmark cells). Algumas células multinucleadas, com nucléolo proeminente e eosinofílico, confundem-se com células de Reed-Sternberg. Nesse caso, a imuno-histoquímica é fundamental para o diagnóstico diferencial com linfoma de Hodgkin clássico. Quando a arquitetura do linfonodo está parcialmente acometida, as células neo-plásicas infiltram a região paracortical e crescem por entre os sinusoides, de forma coesa, podendo mimetizar carcinoma metastático. As formas mais encontradas são a variante comum, a variante linfo-histiocítica e a variante de pequenas células. Mais de 70% dos pacientes apresentam a variante comum, composta por células grandes e pleomórficas.

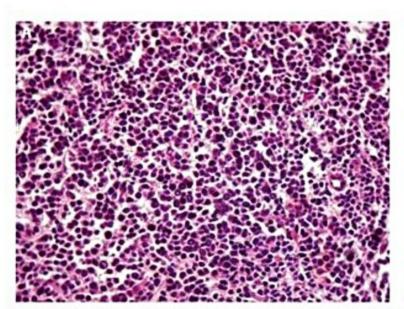
A variante linfo-histiocítica corresponde a 10% dos casos e é caracterizada por células histiocitoides, algumas das quais apresentam figuras de hemofagocitose. A variante de pequenas células corresponde a 5 a 10% dos casos. As células tumorais são classicamente CD30+ (Ki-1+). A expressão da proteína ALK (anaplastic lymphoma kinase) é detectada tanto no citoplasma como no núcleo. A maior parte dos LA são EMA+, e muitos perdem os antígenos T, sendo aparentemente células de fenótipo null. O CD3 é negativo em 75% dos casos, assim como CD5 e CD7. O CD2 e CD4 são frequentemente positivos, e CD8, negativo. O CD43 é expresso em dois terços dos casos, embora não seja específico de linhagem. A expressão de CD30 é universal, e a maioria das células apresenta rearranjo clonal do receptor de células T (TCR). A expressão da proteína ALK é devida à alteração genética no locus ALK do cromossomo 2. A alteração citogenética mais frequente é a translocação t(2;5) NPM-ALK. O prognóstico desse linfoma é favorável, sendo a sobrevida global em 5 anos dos pacientes próxima a 80%. As recidivas são frequentes (30%), embora sejam quimiossensíveis (Figura 18).

Considerações finais

A classificação dos linfomas é fundamental para a escolha do tratamento mais adequado de cada tipo histológico. Deve-se utilizar a classificação da OMS porque ela é, no momento, a mais completa, que contempla não somente a histologia e a citologia, mas também características fenotípicas e citogenéticas que facilitam o diagnóstico e indicam o prognóstico de cada entidade.

Referências bibliográficas

- Swerlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pile ri AS, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, eds. WHO Classification of tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2008.
- Kanzler H, Kuppers R, Hansmann ML, Rajewsky K. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the out grouwth of a dominant tumor clone derived from (cripped) germinal center B cells. J Exp Med. 1996;1495-505.
- Marafioti T, Hummel M, Foss HD, Laumen H, Kporbjuhn P, Anagnostopoulos I, et al. Hodgkin and Reed-Sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription. Blood. 2000;1443-50.
- De Vita VT, Simon RM, Hubbard SM, Young RC, Berard CW, Moxley JH, et al. Curatibility of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow-up of MOPP-treated patient at the National cancer Institute. Ann Intern Med. 1980:587-95.
- Paes RAP, Vassal lo J, Alves AC, Menezes Y, Siqueira SAC, Aldred VL, et al. Classificação da OMS para as neoplasias dos tecidos hematopoiéticos e linfoide: proposta de padronização terminológica em língua portuguesa do Grupo de Hematopatologia da Sociedade Brasileira de Patologia. J Bras Patol. 2002;237-9.
- A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin lymphoma. The non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. Blood. 1997;3909-18.
- Berger F, Feldman P, Thieblemont C, Pradier T, Bassegio L, Byron PA, et al. Non MALT marginal zone B-cell lymphomas: a description of clinical presentation and outcome in 124 patients. Blood. 2000;1950-6.
- Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, et al. EORTC Classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Blood. 1997;354-71.
- Armitage JO, Weisen burger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol. 1998;2780-95.
- Kaptain S, Zukerberg, LR, Ferry JA, Harris NL. BCL-1 cyclin D1+CD5- mantle cell lymphoma. Mod Pathol. 1998;133a.
- Haralambieva E, Pulford KA, Lamant L, Pileri S, Roncador G, Gatter KC, et al. Anaplastic large-cell lymphomas of B-cell phenotype are anaplastic lymphoma kinase (ALK) negative and belong to the spectrum of diffuse large B-cell lymmphomas. Br J Haematol. 2000;584-91.
- Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M, Strater J, Klersy C, Gianelli U, et al. Treatment outcome and prognostic factors for primary mediastinal (thimic) B-cell lymphoma: a multicenter study of 106 patients. J Clin Oncol. 1997;1643-53.
- Facer CA, Playfair JH. Malaria, Epstein-Barr virus, and the genesis of lymphomas. Adv Cancer Res. 1989;33-72.
- Warnke RA, Weiss LM, Chan JKC, Cleary ML, Dorfman RF. Tumors of the lymph nodes and spleen. In: Atlas of tumor pathology. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1995.



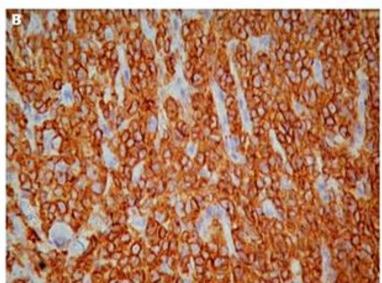


Figura 18. Linfoma anaplásico. (A) Histologia de linfonodo HE. (B) Imuno-histoquímica CD30+.

- Kim YH, Hoppe RT. Mycosis fungoides and the Sezary syndrome. Semin Oncol. 1999;276-89.
- Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis. Blood. 1998;1150-9.
- Vergier B, de Muret A, Beylot-Barry M, Ekouevi D, Chene G, Carlotti A, et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognosis features of 45 cases. French Study Group of Cutaneous Lymphomas. Blood. 2000;2212-8.

Juliana Pereira Renata de Oliveira Costa

SUMÁRIO

Introdução, 259

Definição, 260

Formas clínicas de apresentação dos linfomas indolentes, 260

Doença predominantemente disseminada

(leucemia/linfoma), 260

Doença extralinfonodal primária, 260

Doenças predominantemente linfonodais, 260

Etiopatogénese, 261

Ontogenia dos linfócitos B, 261

DLPC-B indolente, 262

Linfoma folicular, 262

Linfomas da zona marginal, 264

Introdução, 264

Definições, 264

Epidemiologia, 264

Patogênese do linfoma MALT, 264

Manifestações clínicas, 265

Diagnóstico, 266

Tratamento, 266

Tricoleucemia, 267

Introdução, 267 Definição, 267

Epidemiologia, 267

Manifestações clínicas, 267

Diagnóstico, 267

Tratamento, 267

Linfoma linfoplasmocítico, 268

Linfoproliferações crônicas de células T indolentes, 268

Micose fungoide e síndrome de Sézary, 268

Leucemia de linfócito T grande granular, 268

Introdução, 268

Definição, 269

Epidemiologia, 269

Manifestações clínicas, 269

Diagnóstico, 269

Tratamento, 269

Considerações finais, 269

Referências bibliográficas, 270

Introdução

Os linfomas não Hodgkin (LNH) compreendem um grupo muito heterogêneo de doenças neoplásicas malignas do tecido linfoide, com distintas manifestações clínicas, expressão antigênica, aspectos citogenéticos e moleculares.

Atualmente, a classificação das doenças do tecido linfoide e hematopoético mais utilizada é a proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Nessa classificação, as neoplasias malignas hematopoéticas são estratificadas de acordo com a linhagem comprometida em mieloide, linfoide, dendrítica-histiocitária e mastócitos. A categorização das doenças é realizada de acordo com as características de morfologia, imunofenótipo, genética e síndromes clínicas. Para cada neoplasia, postula-se haver uma célula de origem. Nas neoplasias linfoides, a célula de origem ou normal correspondente representa o estágio de diferenciação da célula tumoral visualizada no tecido envolvido e não da célula inicialmente comprometida na qual ocorreu o evento genético promotor tumoral, visto que este não é conhecido em muitos casos.

Dessa forma, a nomenclatura de cada doença em particular reflete a melhor estimativa de sua linhagem e seu estágio de diferenciação, reconhecendo que o conhecimento atual é imperfeito e que mudanças na nomenclatura podem ser necessárias de acordo com os avanços que possam ocorrer nessa área do conhecimento científico.

A classificação da OMS reconhece três grandes categorias de neoplasias: linfoides B, T/natural killer (NK) e linfoma de Hodgkin. Os linfomas e as leucemias estão incluídos nessa classificação, pois as fases sólida e circulante estão presentes em muitas neoplasias linfoides, e a distinção entre elas é artificial. Assim, a leucemia linfocítica crônica B (LLC) e o linfoma linfocítico B são diferentes manifestações da mesma neoplasia maligna, assim como o linfoma linfoblástico e a leucemia linfoblástica aguda (LLA), a leucemia linfoide aguda L3 e o linfoma de Burkitt.

Nas categorias B e T/NK, são reconhecidos dois grandes grupos: as neoplasias precursoras, em que as células comprometidas estão em fase precoce ou imatura de diferenciação, e as neoplasias periféricas ou maduras, constituídas por células em estágio maturativo diferenciado (maduro/crônico).

Na nomenclatura LNH, encontram-se várias doenças agrupadas segundo a epidemiologia, a etiologia, a apresentação clínica e a resposta à terapia. Essa classificação não preconiza a separação das doenças por prognóstico. As neoplasias malignas de células T/NK e B periféricas (maduras) são agrupadas de acordo com a sua apresentação clínica mais típica em: predominantemente disseminada/leucêmica, linfoma extralinfonodal primário e linfoma predominantemente linfonodal.

Os LNH de células B (90%) ou T/NK (10%) encontram-se no grupo das doenças linfoproliferativas crônicas (DLPC)^{1,2}.

Definição

Clinicamente, os LNH podem ter evolução rápida e agressiva à semelhança das leucemias agudas (LA) ou insidiosa e lenta, com sobrevida que pode exceder os 10 anos. Dessa forma, quanto ao comportamento clínico, os LNH são divididos em muito agressivos, agressivos e em indolentes, respectivamente (Figura 1).

Os linfomas indolentes (LI) são assim denominados porque, quando não tratados, apresentam mediana de sobrevida medida em anos e evoluem de forma lenta e, por vezes, silenciosa, dificultando o diagnóstico precoce. Entretanto, os linfomas muito agressivos e agressivos possuem altas taxas de proliferação celular, crescem rapidamente e têm mediana de sobrevida medida em semanas e meses, respectivamente¹.

Em geral, os LI são neoplasias de linfócitos maduros, pequenos e de baixa taxa de proliferação ou divisão. Ao diagnóstico, os pacientes apresentam-se em estágio avançado (III ou IV) e comumente com infiltração de medula óssea (MO) e sangue periférico (SP). Atualmente, embora a grande maioria permaneça incurável, pacientes com doença localizada, alguns subtipos de LNH como o linfoma da zona marginal extralinfonodal, e mesmo



■ Figura 1. Formas clínicas de apresentação dos LNH-B. As delimitações entre as doenças são imprecisas, o que permite sobreposições. Doenças inicialmente indolentes podem se transformar em agressivas, e outras, como o linfoma de células do manto (LCM), em geral de comportamento agressivo, podem ser indolentes.

pacientes com doença avançada, podem apresentar sobrevida bastante longa, em razão da melhora atual das opções terapêuticas, incluindo os anticorpos monoclonais (Quadro 1).

Formas clínicas de apresentação dos linfomas indolentes

Doença predominantemente disseminada (leucemia/linfoma)

Essas doenças apresentam infiltração de MO, com ou sem infiltração do SP, linfadenomegalia ou esplenomegalia. Nessa categoria, incluem-se: leucemia linfocítica crônica (LLC)/linfoma linfocítico, linfoma linfoplasmocítico (LLP)/macroglobulinemia de Waldenström (MW), tricoleucemia, linfoma da zona marginal esplênica (LZME) e mieloma múltiplo (MM).

Doença extralinfonodal primária

Esse tipo de doença origina-se em sítio extralinfonodal, sobretudo do tecido linfoide associado à mucosa do trato gastrintestinal (TGI) e menos comumente em pulmão, anexo ocular, pele, tireoide e mama. Os principais diagnósticos diferenciais se fazem com doença linfoproliferativa reacional.

Doenças predominantemente linfonodais

Essas doenças decorrem de LNH de origem linfonodal, tendo como principal representante o linfoma folicular (LF). O linfoma da zona marginal linfonodal (LZML) é mais raro, e alguns linfomas de células do manto (LCM) também podem assim se apresentar.

No diagnóstico diferencial, incluem-se a LLC, linfoproliferação reacional infecciosa, autoimune ou inflamatória.

As linfoproliferações reativas ou benignas são policlonais, e as malignas, monoclonais. A pesquisa da clonalidade pode ser feita por imunofenotipagem de SP, MO,

Quadro 1. Distribuição dos linfomas ind fenótipo	oientes de acordo com o
Diagnóstico	
Doenças linfoproliferativas B	
Linfoma folicular	
Linfoma MALT	
Linfoma da zona marginal linfonodal	
Linfoma da zona marginal esplênica	
Tricoleucemia	
Linfoma linfoplasmocítico	
Doenças linfoproliferativas T/NK	
Micose fungoide/síndrome de Sézary	
Leucemia de linfócitos grandes granulares	

linfonodo ou tecido infiltrado, utilizando imuno-histoquímica ou citometria de fluxo ou por biologia molecular. A morfologia, a arquitetura e o padrão de infiltração do linfonodo também são importantes para definir o caráter benigno ou maligno da linfoproliferação².

Etiopatogênese

Ontogenia dos linfócitos B

A exata compreensão do comportamento biológico dos LNH-B requer conhecimento da maturação dos linfócitos B (Figura 2).

Os vários subtipos de LNH-B possuem diferentes correspondentes normais (Figura 3). O correspondente normal da LLC são linfócitos B pequenos e maduros, CD5+, que migram para a zona do manto do linfonodo, mas pequena porcentagem pode circular no sangue.

No centro germinativo (CG), os linfócitos recémchegados da MO transformam-se em centroblastos (células grandes, com nucléolo e citoplasma basofilico), que, maduros, transformam-se em centrócitos (células pequenas, de núcleo irregular e citoplasma escasso). O LF tem origem em células do CG de baixa taxa proliferativa e longa sobrevida em decorrência do bloqueio de apoptose secundário à hiperexpressão da proteína antiapoptótica Bcl-2¹.

As células B de memória, que ocupam a zona marginal do folículo secundário, são pequenas e arredondadas, com núcleo levemente irregular, cromatina moderadamente condensada e citoplasma claro. Podem migrar para outros tecidos após estimulação antigênica, formando o tecido linfoide associado à mucosa (MALT). Essas células são as correspondentes normais dos linfomas MALT, LZME e LZML¹.

Atualmente, ainda não se conhece a origem da célula normal correspondente da tricoleucemia. Acredita-se, portanto, tratar-se de uma célula B em estádio maturativo pós-CG⁴.

As doenças linfoproliferativas crônicas (DLPC) T e NK em geral são agressivas, resistentes à quimioterapia e de sobrevida curta. Entretanto, a leucemia de linfócito T grande granular (T-LGL), a micose fungoide (MF) e a forma cônica da leucemia e do linfoma de células T do adulto são representantes de LNH de imunofenótipo T e comportamento indolente^{5,6}.

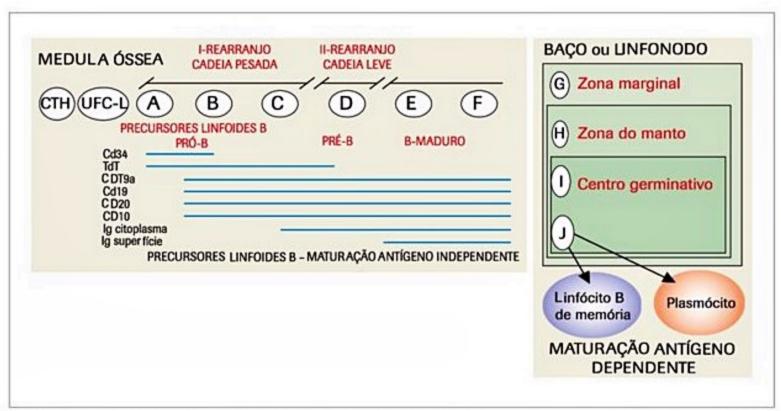


Figura 2. A maturação dos linfócitos B divide-se em estágios antígeno-independente e antígeno-dependente. O primeiro ocorre na MO e o segundo nos órgãos linfoides secundários (linfonodo, baço). A célula-tronco hematopoética (CTH) pluripotente diferencia-se em unidade formadora de colônia de células linfoides (UFC-L), a qual se diferencia em precursor linfoide B. Durante o processo de maturação subsequente, ocorre recombinação do gene da cadeia pesada de imunoglobulina (lg) M e das cadeias leves k e l. A lg, inicialmente formada no citoplasma, migra para a superfície da membrana citoplasmática ao final da maturação. A neoplasia que se origina em células nessas fases de maturação denomina-se leucemia de célula B precursora ou leucemia linfoide aguda (LLA) B. Na fase de maturação dependente de antígeno, os linfócitos maduros migram para os órgãos linfoides secundários, encontram o antígeno e formam o folículo linfoide secundário, contendo a zona marginal, a zona do manto e o centro germinativo (CG). No CG, os linfócitos ativados transformam-se em centroblastos e centrócitos. Há hipermutação somática nas regiões variáveis dos genes das cadeias pesadas de lg e a troca de classe de lg. Os linfócitos do CG têm a afinidade antigênica potencializada, aumentando a probabilidade de sucesso no contato com o antígeno. Células que não são selecionadas por antígenos sofrem apoptose dentro do CG e são eliminadas. Os linfócitos selecionados se diferenciam em plasmócitos ou células B de memória. As neoplasias que se originam em células B nessa segunda fase de maturação são denominadas linfoproliferação crônica B³.

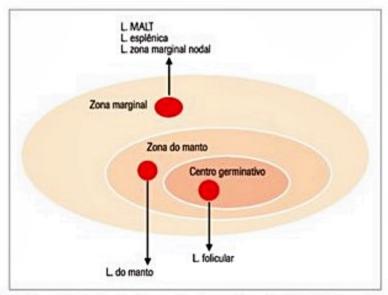


Figura 3. Ilustração demonstrando a origem dos LNH-B de acordo com a maturação.

DLPC-B indolente

Linfoma folicular

Introdução

O linfoma folicular (LF) é a segunda neoplasia maligna linfoide B mais frequente⁷. Embora indolente, pode adquirir comportamento agressivo durante sua evolução, transformando-se em linfoma agressivo. O diagnóstico requer análise histológica e imuno-histoquímica de amostra obtida por biópsia excisional de linfonodo ou de tecido comprometido.

Após o diagnóstico, os pacientes devem ser estadiados para avaliar a extensão da doença por meio de exames de imagem (tomografia de pescoço, tórax, abdome e pelve), biópsia de MO, dosagem de desidrogenase lática sérica (DHL) e hemograma. A realização de PET/CT, quando disponível, pode, além de melhorar a localização anatômica e a extensão da doença, apontar possíveis sítios de transformação para um LNH de alto grau, já que linfomas mais agressivos costumam apresentar maior captação do radiofármaco.

A estratégia de tratamento e acompanhamento dos pacientes deve basear-se em estadiamento, presença de sintomas B e análise dos fatores de prognóstico clínicos e biológicos.

Definição

O LF é uma neoplasia linfoide do CG, com variável proporção de centrócitos e centroblastos e padrão de infiltração linfonodal do tipo folicular ou nodular. De acordo com a OMS, é graduado de acordo com a porcentagem de centroblastos; quanto maior sua porcentagem, maior será a agressividade. O LF grau I tem entre 0 e 5% de centroblastos, o grau II entre 6 e 15%, e o IIIa acima de 15% de centroblastos em permeio a centrócitos e o IIIb acima de 15% de centroblastos em camada bem evidente8. Essa graduação é imprescindível para o planejamento terapêutico.

Epidemiologia

O LF representa entre 20 e 35% de todos os LNH do adulto e 70% dos linfomas indolentes. Predomina no adulto com idade média de 59 anos, sendo raro abaixo dos 20 anos. Sua incidência é maior nos EUA: 35% dos casos de LNH enquanto o restante do mundo apresenta 22%. A incidência é semelhante em ambos os sexos9. Em nosso meio, apesar de ser o 2º LNH mais frequente, observa-se prevalência ainda menor, com menos de 8% dos casos7.

Etiopatogênese

Cerca de 70 a 95% dos LF apresentam a t(14;18) (q32:q21)8. Essa translocação resulta da fusão dos genes BCL-2 (gene da leucemia/linfoma de célula B) do cromossomo 18 e o gene da região promotora da cadeia pesada de Ig do cromossomo 1410,11. Essa fusão produz hiperexpressão do m-RNA do gene BCL-2 e consequentemente da proteína antiapoptótica BCL-2, resultando no acúmulo das células comprometidas12.

Manifestações clínicas

A evolução do LF é lenta, gradual e contínua. Mais comumente, os pacientes se apresentam com adenomegalia generalizada assintomática, e apresentação inicial com adenomegalia localizada é menos frequente. Em estudo multicêntrico com 4.167 pacientes, evidenciou-se que 88% dos pacientes estavam assintomáticos ou levemente sintomáticos, no exercício de suas atividades habituais, com estado funcional inferior a 1, e apenas 19% apresentam sintomas B (emagrecimento, febre ou sudorese); 65% apresentavam de 0 a 4 sítios linfonodais comprometidos, 38% tinham infiltração de um ou mais sítio extralinfonodal, 22% esplenomegalia, 78% apresentavam-se em estágio avançado III ou IV, infiltração de MO em 48% dos casos; e não raramente foram observadas células neoplásicas circulantes9.

Em casuística do serviço de hematologia do HCFMUSP, em que se avaliaram 49 pacientes, foram encontrados 83% com estado funcional inferior a 1,81% com estadiamento Ann Arbor III ou IV, 32% com sintomas B, 20% com comprometimento extralinfonodal, 22% com esplenomegalia e 55% com infiltração de MO (dados não publicados).

Diagnóstico

A principal manifestação clínica do LF é a linfadenomegalia única ou múltipla, na presença de sintomas sistêmicos de febre, emagrecimento ou sudorese tênues

Os principais diagnósticos diferenciais são as doenças infecciosas e inflamatórias crônicas e tumor sólido. Nos casos em que há linfadenomegalia, o exame padrão ouro diagnóstico permanece sendo a análise histológica e imumo-histoquímica excisional do linfonodo.

É importante ressaltar que, caso exista possibilidade de outras neoplasias, a punção por agulha fina pode ser o exame inicial, mas incapaz de fazer diagnóstico bem definido de LF. No caso de haver linfocitose, o diagnóstico pode ser estabelecido por imunofenotipagem de SP.

À histologia, observam-se centrócitos de núcleo clivado, alongado, nucléolo discreto e citoplasma escasso e porcentagem variável de centroblastos grandes, ovais ou arredondados, núcleo com cromatina vesicular, 1 a 3 nucléolos e citoplasma basofilico. A graduação morfológica anteriormente citada tem impacto no comportamento clínico⁸.

A análise imuno-histoquímica é fundamental para diferenciar o LF de outros LNH. Em geral, as células linfoides do LF expressam antígenos B CD20, CD19, CD79b, CD10, BCL-2, mas são CD5-8.

Fatores de prognóstico

Em 2004, foi publicado estudo retrospectivo, multicêntrico, no qual foram avaliados 4.167 pacientes com LF submetidos a diversos tratamentos. Em análise multivariada, os principais fatores de prognóstico foram idade superior a 60 anos, estadiamento Ann Arbor III ou IV, hemoglobina inferior a 12 g/dL, DAL elevada e presença de mais de quatro sítios linfonodais comprometidos ao diagnóstico. De acordo com a pontuação recebida, os pacientes foram classificados em grupos de baixo risco (≤ 1 ponto), risco intermediário (2 pontos) e alto risco (≥ 3 pontos). A sobrevida global (SG) variou de acordo com esses grupos (Tabela 1)⁹.

É importante salientar que, embora esse estudo tenha sua importância pela grande quantidade de pacientes avaliados, é passível de limitações interpretativas por ter sido feito de forma retrospectiva, em que os centros envolvidos utilizaram diferentes protocolos de tratamento.

Tabela 1. SG por grupo de risco segundo o Índice Prognóstico Internacional de LF (FLIPI)^e Número de fatores de SG em 5 SG em 10 Grupos prognóstico anos (%) anos (%) BR 0-1 90,6 70,7 RI 2 77.6 50.9 AR 52,5 35,5 AR: alto risco; BR: baixo risco; RI: risco intermediário.

Tratamento

O tratamento do LF compreende um espectro de ação extremamente variável e possível, desde observação sem tratamento, radioterapia isolada, até quimioterapia em altas doses. A decisão terapêutica deve ter como base a idade, o estágio ao diagnóstico, a presença de comorbidades, a presença de sintomas B e de fatores de mau prognóstico, visto que ainda não existe terapia curativa para esse linfoma.

A radioterapia em campo envolvido é a melhor opção para pacientes com LF em estágios I e II, na ausência de bulky e sintomas sistêmicos. Estudo prospectivo recente demonstrou em pacientes com estádio I melhor sobrevida livre de progressão (SLP) com quimioterapia sistêmica ou quimioterapia associada ao anticorpo monoclonal (AcMo) anti-CD 20 quando comparados a radioterapia isolada, mas sem diferenças na sobrevida global¹³.

Em linhas gerais, o tratamento do linfoma folicular avançado compreende desde monoquimioterapia com agente alquilante oral até poliquimioterapia mais agressiva, associada ao AcMo anti-CD 20 (rituximabe)¹⁴⁻¹⁹ (Quadro 2). Pacientes assintomáticos não necessitam de trata-

Referências	N.	Indicação terapêutica	Tipo de estudo	Protocolo utilizado	Principais conclusões
Friedberg et al. ¹³	471	Estágio I	Prospectivo randomizado	R (rituximabe) + QT (quimioterapia) × Radioterapia (RT) × observação × QT sistêmica + RT × R monoterapia	> SLP (sobrevida livre de progressão) no grupo R+QT e no grupo QT sistêmica × RT exclusiva
Hideman et al.14	428	Sintomáticos graus I-II	Prospectivo randomizado	CHOP x R-CHOP	Grupo R-CHOP teve > RG, < risco de falha terapêutica e > tempo de SLD
Marcus et al.15	321	Graus I-III	Prospectivo randomizado	COP x R-COP	O grupo R-Coop teve > RG. > tempo para falha terapéutica e > SLD
Rohatiner et al.16	1.922	Estádios III-IV	Metanálise	QT x QT-IFN-alfa	Sem diferença quanto à RG. O grupo QT- IFN-alfa teve > SG e > tempo de remissão
Sebban et al. ¹⁷	401	Sintomáticos	Prospectivo randomizado	CHVP- IFN-alfa x CHOP+AUTO-TMO	Sem diferença nas taxas de RG, SG ou SLD
Peterson et al.18	228	ECGO < 4	Prospectivo randomizado	CHOP-B X C (VO)	Sem diferença nas taxas de RG, tempo de falência e SG
Hagenbeek et al. ¹⁹	381	Estádios III-IV	Prospectivo randomizado	COP x fludarabina	Grupo fludarabina teve > RG, sem diferença quanto ao tempo de progressão e SG

mento imediato, em razão da ausência de ganho em termos de SG quando comparados a observação apenas. Doença sintomática, comprometimento orgânico, sintomas B e citopenias relacionadas ao linfoma devem ser tratados.

A associação do AcMo anti-CD 20 no tratamento inicial do LF demonstrou, além de beneficios nas taxas de resposta e sobrevida livre de doença, ganho de sobrevida global. No Brasil, a incorporação do rituximabe no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) foi aprovada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) e publicada em portaria recente, de dezembro de 2013. Pacientes idosos podem ser tratados de forma menos agressiva em comparação aos adultos jovens, por conta da toxicidade. Assim, a decisão terapêutica deve ser tomada pelo binômio médico-paciente a partir de informações claras em relação aos riscos e benefícios do tratamento.

Linfomas da zona marginal

Introdução

O termo linfoma da zona marginal compreende o linfoma MALT, o linfoma da zona marginal linfonodal (LZML) e o linfoma da zona marginal esplênica (LZME) (Figura 3). Têm comportamento clínico indolente e morfologia de célula B pequena. O mais comum é o linfoma MALT, representando 7,6% de todas as linfoproliferações malignas (Quadro 3)²⁰.

O LZML e o LZME caracterizam-se, respectivamente, por linfadenomegalia, esplenomegalia e infiltração de SP.

Embora a classificação seja clara, há grande dificuldade na distinção entre esses e outros linfomas de células B pequenas, o que se reflete na dificuldade de obtenção de dados epidemiológicos e de evolução dessas doenças. Até o momento, não há estudos com casuística representativa e metodologia prospectiva capazes de definir parâmetros clínicos ou biológicos de prognóstico²¹.

Definições

O infiltrado linfoide neoplásico tem origem na zona marginal de folículos linfoides secundários reacionais, podendo-se estender para regiões interfoliculares. As células linfoides infiltram e alteram a arquitetura do tecido epitelial, formando lesões linfoepiteliais²².

O LZML, origina-se na zona marginal dos linfonodos, sem evidência de infiltração esplênica ou extralinfonodal²³.

No LZME, as células neoplásicas circundam e substituem os folículos germinativos da polpa branca esplênica, destruindo a zona do manto, substituindo-as por células da zona marginal, incluindo células maiores, e a polpa vermelha é infiltrada por células pequenas e grandes. Linfonodos do hilo esplênico e MO frequentemente estão comprometidos, podendo haver células linfoides com ou sem vilos, circulantes²⁴.

Trato gastrintestinal	
Estômago	
Intestino	
Trato respiratório	
Pulmão	
Faringe	
Laringe	
Traqueia	
Anexo ocular	
Órbita	
Glândula lacrimal	
Conjuntiva	
Trato urinário	
Rim	
Próstata	
Bexiga	
Figado	
Timo	
Mama	
Pele	
Dura-máter	

Epidemiologia

O LZML e o LZME representam 1% dos LNH, com mediana de idade de incidência de 60 e 70 anos, respectivamente. Já o linfoma MALT compreende cerca de 8% dos linfomas B, 50% dos quais ocorrem no TGI, especificamente no estômago.

Patogênese do linfoma MALT

Na maioria dos casos, a origem do linfoma MALT ocorre em tecido linfoide adquirido, secundário a um estímulo antigênico crônico e persistente. Esse tecido linfoide organizado é resultante de diferentes estímulos antigênicos em cada órgão acometido. O linfoma MALT da glândula salivar e tireoide, órgãos normalmente desprovidos de tecido linfoide, estão comumente associados à síndrome de Sjögren e tireoidite de Hashimoto, respectivamente²².

No pulmão, o linfoma MALT se origina a partir do BALT (tecido linfoide associado ao brônquio) adquirido secundário a bronquiolite folicular, pneumonite intersticial linfocitária, infecção viral e doença autoimune. Na pele, apesar do predomínio dos linfomas de imunofenótipo T, existem linfomas MALT que parecem estar associados à infecção por Borrelia burgdoferi.

No estômago, local mais comumente envolvido pelo linfoma MALT, a infecção por Helicobacter pylori (H. pylori) parece ser o evento desencadeante para o seu desenvolvimento.

Etiopatogênese do LNH MALT gástrico — relação com Helicobacter pylori

Não existe tecido linfoide no estômago normal, e a associação entre MALT gástrico e *H. pylori* foi verificada há quase 20 anos, após a constatação de que a infecção crônica por essa bactéria promoveria o surgimento do MALT adquirido no estômago. O acúmulo de tecido linfoide no estômago seria condição essencial para o desenvolvimento do linfoma MALT, explicando a paradoxal ocorrência dessa neoplasia em órgão desprovido de tecido linfoide²².

Desde então, diversos trabalhos clínicos, epidemiológicos e moleculares têm demonstrado o papel do *H.* pylori na patogênese do linfoma MALT gástrico.

Em uma das primeiras evidências epidemiológicas demonstrando o papel da infecção por H. pylori no desenvolvimento do linfoma gástrico, observou-se que há 13 vezes mais casos de linfoma primário de estômago no norte da Itália. Nessa região, 87% dos casos de gastrite estavam associados à infecção por H. pylori. Wotherspoon et al. identificaram, em estudo retrospectivo de 110 pacientes acometidos por linfoma MALT gástrico, a presença de H. pylori em 92% dos casos. Posteriormente, um estudo demonstrou que pacientes com linfoma gástrico tinham mais frequentemente infecção prévia por H. pylori do que o grupo controle, corroborando a hipótese de que a gastrite por H. pylori seria condição pré-linfomatosa. Além disso, estudos in vitro demonstraram que o crescimento tumoral poderia ser estimulado quando submetido à cultura com H. pylori, mediado por célula T não tumoral. Outra evidência da participação do H. pylori na patogênese do linfoma MALT gástrico foi confirmada por estudo clínico no qual cinco, de seis pacientes tratados apenas com antibioticoterapia para H. pylori, obtiveram remissão completa (RC). Em outro estudo, de 26 pacientes com linfoma MALT submetidos à erradicação da bactéria, 15 (60%) entraram em RC.

Patologia molecular

A apresentação clínica, a morfologia e o imunofenótipo ajudam a definir e classificar a maioria dos linfomas. No entanto, a presença de um marcador citogenético específico pode, em alguns casos, corroborar com o diagnóstico.

No linfoma MALT, foram descritas anormalidades genéticas como a trissomia do cromossomo 3 (+3), mutação do gene supressor de tumor p53, hiperexpressão da proteína bcl-6. Mais recentemente, foram descritas a t(11;18)(q21;q21), t(1;14) e a t(14;18), contribuindo para o melhor entendimento dos eventos moleculares que terminam na transformação celular neoplásica.

A t(11;18)(q21;q21) foi descrita em 30 a 50% dos linfomas MALT. Nessa translocação, há fusão do gene inibidor de apoptose API2, do cromossomo 11 e do gene MLT, do cromossomo 18, resultando na inibição das proteínas pró-apoptóticas caspases 3, 7 e 9 e ativação do fator oncogênico nuclear KB (NF-KB). Essa anormalidade foi descrita até o momento apenas no linfoma MALT e não foi encontrada no LZME, LZML ou no linfoma de alto grau do estômago. Embora comum, a frequência com que a t(11;18) é encontrada no linfoma MALT é bastante variável. Pode ser detectada em 30 a 40% dos LNH MALT gástricos e de pulmão, respectivamente, não tendo sido detectada em nenhum dos casos de LNH MALT de tireoide e de glândula salivar.

De extrema importância clínica é a observação de que linfoma gástrico com t(11;18) tem maior tendência à disseminação local e sistêmica e refratariedade a terapia de erradicação do *H. Pylori*, mesmo em estágios precoces, e deve ser tratado mais agressivamente.

A t(1;14) também pode ser encontrada no linfoma MALT, porém em menor frequência (5%). Essa anormalidade pode conferir ao tumor maior crescimento autônomo, em consequência da hiperexpressão de uma forma mutada do gene bcl-10, localizada no núcleo dos linfócitos neoplásicos, em contraposição aos linfócitos normais, nos quais se situam no citoplasma.

O gene MALT1 também parece estar associado a t(14;18) à semelhança dos LF e hiperexpressão de bcl-2. O gene MALT1/IgH foi descrito em linfoma MALT de figado, glândula salivar, órbita e pele, mas não nos linfomas MALT gástrico, de tireoide e pulmão.

Manifestações clínicas

Os linfomas MALT são neoplasias indolentes, acometem indivíduos adultos na sétima década de vida, com discreto predomínio no sexo feminino. Clinicamente, por se tratar de linfoma extralinfonodal, é importante lembrar que as queixas são inespecíficas e normalmente relacionadas ao sítio de envolvimento primário pelo linfoma. No entanto, existem algumas características comuns aos linfomas MALT, as quais independem do local envolvido, que serão abordadas a seguir.

A maioria dos pacientes com linfoma MALT se apresenta com doença localizada ao diagnóstico. Em comparação aos linfomas linfonodais indolentes, que mais frequentemente acometem diversas cadeias de linfonodos e MO, o linfoma MALT permanece localizado por longos períodos. No entanto, a disseminação ocorre em até um terço dos pacientes ao diagnóstico, sendo incomum no linfoma MALT de TGI.

A presença de sintomas B é incomum e ocorre em menos de 20% dos casos. Níveis elevados de DHL, considerado marcador de mau prognóstico no linfoma linfonodal, e aumento de beta-2-microglobulina ao diagnóstico são infrequentes e ausentes em 80% dos casos.

Os pacientes com linfoma MALT têm longa SG independentemente do estágio clínico e do local de envolvimento. A transformação para linfoma difuso de grandes células B (LDBCB) é inferior a 10%, mas o prognóstico nesses casos parece ser melhor do que os casos de LDGCB de novo.

Em relação ao LZML, existem poucos estudos epidemiológicos e clínicos. A maioria dos pacientes apresenta--se assintomática e com linfadenomegalia generalizada que pode se transformar em linfoma agressivo²³.

O LZME apresenta-se com esplenomegalia, desconforto abdominal, dor em hipocôndrio esquerdo e pouca ou nenhuma linfadenomegalia. Sintomas B ocorrem em 25 a 60% dos casos, e anemia, plaquetopenia ou leucocitose, em 25% dos casos. Em alguns casos, pode se evidenciar linfócitos com ou sem vilos, circulantes, assim como anemia hemolítica autoimune (AHAI). A infiltração hepática não é incomum, e quase 100% dos pacientes têm MO infiltrada. Cerca de um terço dos pacientes pode apresentar um pequeno pico monoclonal, mas a presença de paraproteinemia do tipo IgM com apresentação de hiperviscosidade, como cefaleia, náuseas, vômitos, turvação visual, tontura, letargia, dispneia e hemorragia retiniana são infrequentes e, quando presentes, podem ser um desafio no diagnóstico diferencial da macroglobulinemia de Waldenström²⁵.

Diagnóstico

O diagnóstico do LZML requer biópsia excisional de linfonodo, no qual se evidencia infiltrado de linfócitos B pequenos na zona marginal e nas áreas interfoliculares. A imuno-histoquímica demonstra células neoplásicas B CD20+, CD79b+, CD5-, CD10-, CD23-, CD43+/-, CD11c+/- CD21+, CD35+ e IgM+. Não existe anormalidade citogenética definida23.

A suspeita clínica de LZME inclui a presença de esplenomegalia acentuada, ausência de linfadenomegalia e linfocitose com ou sem vilos em paciente idoso. As células vilosas são pequenas com microvilos nos polos da membrana citoplasmática, com ou sem diferenciação plasmocitoide caracterizada por núcleo excêntrico, cromatina condensada e citoplasma basofílico.

O diagnóstico pode ser confirmado por imunofenotipagem de SP ou MO ou por esplenectomia. A expressão de antígenos é semelhante à dos outros linfomas de zona marginal, e o diagnóstico diferencial compreende outros LNH de células B pequenas de apresentação disseminada como LLC, LF, tricoleucemia, LCM, LLP e leucemia prolinfocítica B²⁴.

Linfoma MALT - diagnóstico e estadiamento

Um problema no diagnóstico histológico do linfoma MALT consiste na dificuldade em se diferenciar hiperplasia linfoide reativa e policional dos LNH. Essa dificuldade pode ser especialmente importante em casos de sialoadenite mioepitelial de glândula salivar, lesões linfoepiteliais benignas da tireoide, hiperplasia pulmonar linfoide e nos infiltrados linfocitários de estômago sem a típica lesão linfoepitelial (Figura 4).

À morfologia, predominam células pequenas, semelhantes a centrócitos, podendo haver células neoplásicas monocitoides ou linfoplasmocitoides, principalmente no linfoma MALT de estômago e tireoide.

Embora se trate de neoplasia maligna indolente, algumas células grandes esparsas podem ser encontradas. No entanto, quando presentes áreas de grandes células, esses linfomas devem ser classificados como LDGC-B. O

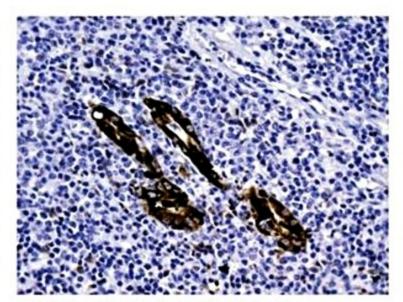


Figura 4. Lesão linfoepitelial em linfoma gástrico.

termo linfoma MALT de alto grau não deve ser utilizado para que não ocorra confusão entre os clínicos nos casos de linfoma agressivo que surgiram em áreas de MALT, visto que o tratamento desses dois tipos de linfoma é completamente diferente (Quadro 4).

Tratamento

Apesar de inúmeros trabalhos envolvendo aspectos clínicos e patogênicos do linfoma MALT, não existem estudos clínicos randomizados que definam a melhor forma de tratamento para esses pacientes. Geralmente, os estudos são retrospectivos e sem tratamento uniforme. Quimioterapia, radioterapia e cirurgia isoladas ou combinadas já foram utilizadas, sem diferenças significativas.

Para os pacientes com linfoma MALT gástrico e infecção por H. pylori, a terapia de erradicação é a primeira escolha em razão da eficácia e relativa ausência de efeitos colaterais. Porém, para pacientes resistentes à terapia de

Quadro 4. Exames de estadiamento para LNH MALT	
Exame físico completo	
Exames laboratoriais	
Hemograma completo	
DHL	
Beta-2 microglobulina	
Eletroforese de proteína	
Sorologia para HIV, HCV e hepatite B	
Exames de imagem	
Tomografia de pescoço, tórax, abdome e pelve	
Biópsia de medula óssea bilateral	
Ecoendoscopia*	
Avaliação do anel de Waldeyer*	
Indicados no linfoma MALT gástrico.	

erradicação, para casos H. Pylori negativo e para pacientes com linfoma MALT não gástrico e doença avançada, não existe consenso na literatura²⁶.

Como a maioria dos pacientes apresenta-se com doença localizada ao diagnóstico, o tratamento com radioterapia em campo envolvido ou cirurgia pode ser adotado com excelentes resultados. Os linfomas MALT de órbita, estômago e tireoide parecem responder melhor ao tratamento radioterápico.

Em trabalho recente sobre linfoma MALT de diferentes sítios tratados com radioterapia, nenhum dos pacientes com doença gástrica ou de tireoide apresentou recidiva. Mesmo em pacientes com doença avançada, pela natureza indolente da doença, a radioterapia pode ser adotada como medida de controle local da doença.

A quimioterapia isolada foi testada em poucos trabalhos. Um estudo retrospectivo demonstrou que um impacto negativo na sobrevida de pacientes com linfoma MALT tratados com quimioterapia pode ter desencorajado sua indicação. No entanto, esse resultado deve ser analisado com cautela em razão de que os pacientes tratados com quimioterapia tinham doença disseminada, em contrapartida aos tratados cirurgicamente que apresentavam doença localizada.

Outro estudo prospectivo não randomizado publicado em 1995, utilizando monoquimioterapia com ciclofosfamida 100 mg/dia (n = 21) ou clorambucila 6 mg/dia (n = 3) por via oral por 12 meses, demonstrou taxa de RC de 75%. Após recidiva, um segundo tratamento resultou em RC em dois deles. A sobrevida livre de eventos (SLE) e a SG foi de 50 e 75%, respectivamente.

Em estudo fase II, a eficácia do análogo de purina 2-clorodeoxiadenosina na dose de 0,12 mg/kg/d por 5 dias por no máximo seis ciclos (mediana de quatro) foi testada em 25 pacientes, 19 dos quais portadores de LNH gástrico. Todos os pacientes responderam, 21 (84%) obtiveram RC, e 4 (16%) obtiveram remissão parcial (RP). Nesse trabalho a taxa de RC do linfoma MALT gástrico foi de 100% versus 43% para os outros LNH MALT extragástricos. Os autores sugerem que a depleção de células T mediada pelo análogo de purina pode ter exercido efeito benéfico adicional no linfoma gástrico, por conta do papel dos linfócitos T na patogênese desses linfomas.

Como os LNH MALT são CD20+, a imunoterapia com anti-CD20 pode ser uma opção de tratamento, e as taxas de resposta quando utilizada como monoterapia oscilam em torno de 30 a 50%.

O tratamento do LZME também pode ser variável e compreende desde observação, esplenectomia, quimioterapia, até o AcMo anti-CD 20. Pacientes assintomáticos podem ser observados, porém, na presença de sintomatologia, devem sempre ser tratados. No caso de contraindicação ao tratamento cirúrgico, uma tendência atual é o uso de quimioterapia ou AcMo como monoterapia ou em associação. Embora existam relatos de pacientes com infecção por vírus da hepatite C e LZME associados serem tratados com alfa-IFN, essa conduta tem sido pouco utilizada.

Tricoleucemia

Introdução

A tricoleucemia ou leucemia de células pilosas é uma DLPC-B indolente e rara, assim denominada por apresentar célula linfoide neoplásica rica em projeções citoplasmáticas. Clinicamente apresenta-se com esplenomegalia, sem linfadenomegalia, infiltração difusa de MO e pancitopenia com células pilosas circulantes. A tricoleucemia variante é uma doença de apresentação clínica e com terapêutica diferente^{4,27,28}.

Definição

A tricoleucemia é uma neoplasia de células B grandes, monocitoide, nucléolo pouco evidente, citoplasma pálido, abundante, com projeções grosseiras, de fenótipo B maduro CD20+, CD22+, CD79b+, CD11c+, CD25+, FMC7+ e CD103+, que podem ser observadas na MO ou no SP, e infiltração esplênica restrita à polpa vermelha⁴.

Na forma variante, há leucocitose com células linfoides grandes, nucléolo proeminente, central, citoplasma basofílico e fenótipo B CD20+, mas CD25 negativo.

Epidemiologia

A tricoleucemia é rara, representa 2% dos LNH, predomina no sexo masculino 5,9: 1 e acima dos 55 anos de idade^{4,28,29}.

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes apresenta história prolongada, esplenomegalia acentuada, ausência de linfadenomegalia, pancitopenia, monocitopenia e células pilosas circulantes. Infiltração linfonodal e hepática são raras. Geralmente ocorrem infecções oportunistas, vasculites e fenômenos autoimunes^{4,27}.

Diagnóstico

A presença de pancitopenia, esplenomegalia e aspirado de medula óssea difícil (aspirado seco) são achados frequentes na tricoleucemia e na fase hipocelular da mielofibrose e outras linfoproliferações B (principalmente LZME). É possível confirmar o diagnóstico por imunofenotipagem de SP ou MO e histologia de biópsia de MO (Quadro 5).

Tratamento

As principais drogas para tratamento da tricoleucemia são os análogos da purina, principalmente a 2-clorodeoxiadenosina, proporcionando longas remissões, mesmo com doença residual mínima detectável³⁰. Em pacientes recidivados ou refratários, o retratamento com um segundo ciclo de análogo de purina é recomen-

Quadro 5. Padrão de expressão de antígenos da tricoleucemia, tricoleucemia variante e LZME segundo Polliack ²²				
Antígenos	Tricoleucemia	Tricoleucemia variante	LZME	
IgS	+++	++	+++	
CD23	-		-/+	
FMC7	++	++	++	
CD22	4.6	7443	44	

++

+/-

++

++

+/-

+/-

+

dado, com excelentes chances de resposta completa. Outras opções terapêuticas menos eficazes são esplenectomia, alfa-IFN e rituximabe.

Linfoma linfoplasmocítico

++

++

+++

O LLP/MW encontra-se descrito no Capítulo "Mieloma múltiplo e doenças plasmocitárias".

Linfoproliferações crônicas de células T indolentes

Micose fungoide e síndrome de Sézary

Introdução

CD79b

CD103

CD25

CD11c

A micose fungoide (MF) é o subtipo de DLPC-T mais comum, representando 50% dos LNH primários cutâneos. Possui comportamento clinico indolente, com lesões cutâneas que são facilmente confundidas com doenças dermatológicas benignas, retardando o diagnóstico. Cerca de 88% dos pacientes estão vivos 5 anos após o diagnóstico^{31,32}.

A síndrome de Sézary (SS), diferentemente da MF, é menos comum e mais agressiva, e sua classificação como linfoma indolente é questionável, pois a mediana de sobrevida é curta, de 2 a 4 anos³¹. A SS é uma síndrome clínica caracterizada por eritrodermia difusa, alopécia, onicodistrofia, hiperqueratose palmoplantar e linfócitos T com núcleo cerebriforme (células de Sézary) circulantes³².

Epidemiologia

A MF é o LNH primário cutâneo mais comum, 50% dos LNH cutâneos e 0,5% de todos os LNH. Estima-se incidência anual de 0,29 casos/100.000 habitantes. Acometem adultos e idosos entre 55 e 60 anos, com relação entre o sexo masculino e feminino de 2:1. A SS é rara e exclusiva do adulto^{31,32}.

Manifestações clínicas

A MF é insidiosa, com lesões cutâneas inicialmente eritrodérmicas, sobretudo no tronco, que evoluem com placas e tumorações. Raramente há eritrodermia generalizada. Quando avançada, pode comprometer linfonodos, fígado, baço, pulmão, MO e SP.

Diagnóstico

Micose fungoide

Clinicamente deve ser diferenciada de doenças infecciosas e inflamatórias cutâneas crônicas. A biópsia é imperativa para o diagnóstico, evidenciando infiltrado epidermotrópico de linfócitos pequenos, núcleo irregular e cerebriforme e, por vezes, estruturas denominadas microabscessos de Pautrier, formadas por agregado de linfócito com as características anteriormente citadas^{31,32}.

Os linfócitos T neoplásicos expressam os antígenos CD3, CD2, TCR-alfa beta, CD5, CD4, CD7+/-, CD25+/- e raramente podem ser CD4-/CD8+.

Síndrome de Sézary

A Sociedade Internacional de linfoma cutâneo recomenda para o diagnóstico de SS a presença de pelo menos um dos seguintes parâmetros: contagem absoluta de células de Sézary ≥ a 1.000/mm³, aumento de células T CD4+, relação CD4/CD8 > 10, perda de um antígeno dos antígenos T CD2, CD3 ou CD5, ou presença de população T clonal determinada por biologia molecular ou citogenética³².

Tratamento

Micose fungoide

O tratamento varia com a apresentação clínica. Casos localizados podem ser tratados com terapia tópica, incluindo cremes contendo mostarda nitrogenada. As formas avançadas podem ser tratadas com terapia combinada de alfa-IFN e fototerapia com ultravioleta "A" após ingesta de psoralen oral (PUVA), e os casos avançados e refratários podem ser tratados com poliquimioterapia.

Síndrome de Sézary

Estudos demonstram que a fotoaférese isolada ou combinada a alfa-IFN apresenta taxas de resposta global de 30 a 80%. Outra opção é o tratamento com PUVA (psoraleno + radiação ultravioleta A) e outros agentes citotóxicos como clorambucila, metotrexato em baixas doses e, recentemente, o AcMo anti-CD52 (alentuzumabe), Ontak e minitransplante de MO³¹.

Leucemia de linfócito T grande granular

Introdução

No SP normal, os linfócitos grandes granulares (LGG) representam 10 a 15% das células mononucleares. Esses linfócitos, em sua maioria, são células natural killer (CD3-), e a minoria, T verdadeiros (CD3+). A leucemia, em que há comprometimento dos linfócitos T grandes granulares CD3+ (T-LGL), é uma DLPC-T clonal e indolente, mas a leucemia de células NK (CD3-) é agressiva e apresenta progressão e disseminação rápidas.

Definição

A T-LGL caracteriza-se por linfocitose grande granular variável de 2 a 20.000/mm³ sem causa definida e por mais de 6 meses³³.

Epidemiologia

A T-LGL representa 2 a 3% das leucemias linfoides e 85% das leucemias de linfócitos grandes granulares. Geralmente ocorre em idosos, com mediana de idade de 60 anos e raramente em crianças, sem predomínio em relação ao sexo^{33,34}.

Manifestações clínicas

A T-LGL é indolente, com sobrevida acima de 10 anos em 80% dos casos e raramente transforma-se para forma agressiva. Cinquenta por cento dos pacientes apresentam esplenomegalia, 25% hepatomegalia e raramente linfadenomegalia. Alguns pacientes apresentam gamopatia monoclonal, hipergamaglobulinemia ou hipogamaglobulinemia, fator reumatoide ou fator antinúcleo positivos.

É comum haver infecção de repetição de vias aéreas, estomatite, celulite e abscesso perianal secundários a neutropenia³³.

Diagnóstico

Em geral, suspeita-se de T-LGL em pacientes com citopenias inexplicadas e aumento do número de linfócitos grandes granulares circulantes. Pode associar-se a doenças autoimunes como artrite reumatoide, síndrome de Felty, síndrome de Sjögren, tireoidite de Hashimoto e lúpus eritematoso sistêmico. Algumas doenças hematológicas, como anemia hemolítica autoimune (AHAI), plaquetopenia autoimune, aplasia pura da série vermelha (APSV), aplasia de MO, hemoglobinúria paroxística noturna e síndrome mielodisplásica, podem coexistir.

A linfocitose varia de 2 a 20.000/mm³ (mediana de 4.000/mm³), anemia ocorre em 50% dos casos, citopenia assintomática em 33%, plaquetopenia em 20% e neutropenia em 80% dos casos, destes, 50% têm neutrófilo inferior a 500/mm³, com ou sem infecção bacteriana recorrente.

O diagnóstico é confirmado pela persistência por mais de 6 meses de linfocitose grande granular no SP sem causa definida. Os linfócitos são de tamanho médio, citoplasma abundante e com grânulos grandes. Expressam os antígenos T CD3/TCRalfa-beta/CD8 e CD4- em 80% dos casos e um dos antígenos NK associados (CD16, CD56 ou CD57), mais comumente o antígeno CD57. Alguns casos podem ser duplo negativo CD4-/CD8-, duplo positivo CD4+/CD8+ ou CD4+/CD8-, 50% dos casos são CD7-. A determinação de monoclonalidade T por citometria de fluxo ou por biologia molecular confirma o diagnóstico³³⁻³⁵.

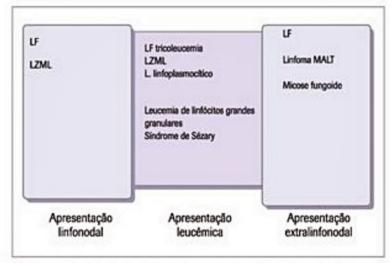
Entre os diagnósticos diferenciais estão a linfocitose reativa e outras DLPC em fase circulante.

Tratamento

Por ter evolução indolente, nem sempre há indicação de tratar pacientes com T-LGL, o tratamento é reservado para os casos de APSV, neutropenia, infiltração maciça de baço ou figado ou presença de sintomas B. As melhores respostas são obtidas com imunossupressores como ciclosporina ou baixa dose de metotrexato ou prednisona.

Considerações finais

Este capítulo teve como objetivo apresentar aspectos gerais dos linfomas indolentes constituídos por doenças extremamente heterogêneas quanto a etiopatogênese, biologia celular, apresentação clínica e tratamento, mas interligados pelo comportamento clínico indolente (Figura 5 e Quadro 6). À exceção daqueles que se apresentam com doença localizada, na maioria dos pacientes a doença é incurável, mas potencialmente tratável. O contínuo avanço em direção ao entendimento biológico da célula neoplásica comprometida em cada doença certamente implicará em avanços no tratamento desses linfomas.



■ Figura 5. Principais formas de apresentação clínica dos linfomas indolentes B e T, demonstrando as interseções entre os grupos, com limites imprecisos que impossibilitam separar claramente cada um deles. LF: linfoma folicular; LZML: linfoma da zona marginal esplênica.

LNH indolente	Características clínicas	Imunofenótipo mais comum
LF	Variado: linfonodal — estádio III-IV	CD19+, CD20+, CD22+ CD79b+, IgS (IgM+/-IgD+) BCL-2+ CD10+, CD5-
Linfoma MALT gástrico	Infiltração gástrica, associação com Helicobacter pylori	CD20+, CD79a+, CD5-, CD10- CD23-, CD43+/-, CD11c +/- CD21+, CD35+, IgM+

LNH indolente	Características clínicas	Imunofenótipo mais comum	
Linfoma da zona marginal linfonodal	Linfonodal	CD20+, CD79b+, CD5-, CD10-, CD23-, CD43+/-, CD11c +/- CD21+, CD35+, IgM+	
Linfoma da zona marginal esplênica	Linfócitos vilosos circulantes e esplenomegalia	CD20+, CD79b+, CD5-, CD10-CD23-, CD43+/-, CD11c +/- CD21+, CD35+, IgM+	
Tricoleucemia	Células pilosas circulantes pancitopenia	CD22+, CD79b+, IgS+ FMC7+, CD103+ CD25+ CD11c+	
Linfoma linfoplasmocítico	Apresentação leucêmica, pico monoclonal IgM	CD20+, CD22+, CD79b+, CD5-, CD10-, CD23-, CD43+/- CD38+	
Micose fungoide	Infiltração cutânea	CD2+, CD3+, TCRas+, CD5+, CD4+, CD8-	
Síndrome Sézary	Eritrodermia difusa, alopécia, onicodistrofia, hiperqueratose plantar, células Sézary circulantes	CD2+, CD3+, TCRαß+, CD5+, CD4+, CD7-, CD8-	
T-LGL	Neutropenia, APSV, linfocitose	CD3+, TCRαß+, CD8+, CD4-	

Referências bibliográficas

- Harris NL. Mature B-cell neoplasms: Introduction, pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO. 2001;121-6.
- Jaffe ES, Ralfkaier E. Mature T-Cell and NK-cell neoplasms, pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO. 2001;191-4.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms. A proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood. 1994;84:1361.
- Foucar K, Catovsky D. Hairy Cell leukemia. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO. 2001;138-41.
- Chan WC, Catovsky D, Foucar K, et al. T-Cell large granular lymphocyte leukaemia. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO. 2001;197-8.
- Ralfkiaer E, Jaffe ES. Mycosis fungoide and Sézary syndrome. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO. 2001;216-20.
- Gouveia GR, Siqueira SA, Chamone DA, et al. Prevalence of non-Hodgkin Lymphomas in São Paulo, Brazil. Rev Bras Hematol Hemoter. 2011;33(4):317.
- Nathwani BN, Harris NL, Weisenburger D, et al. Follicular lymphoma. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO. 2001;162-7.
- Celigny PS, Roy P, Colombat P: Follicular Lymphoma International Prognostic Index. Blood. 2004;104:1258-65.
- Bakhshi A, Jensen JP, Goldman P, et al. Cloning chromosomal breakpoint of t(14;18) human lymphoma: clustering around JH on chromosome 14 and near a transcriptional unit on 18. Cell. 1985;41:899-906.

- Tsujimoto Y, Gorham J, Cossman J, et al. The t(14;18) chromosome translocations involved in B-cell neoplasms result from mistakes in VDJ joining. Science. 1985-229-1390.3
- Rosenwald A, Staudt LM, Duyster JG, et al. Molecular Aspects of Non-Hodgkin Lymphomagenesis; Wintobe's Clinical Hematology. 11. ed., Chapter 89.
- Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: Analysis of the National LymphoCare Study. J Clin Oncol. 2012;30:3368-75.
- 14. Hiddeman W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood. 2005;3725-32.
- Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood. 2005;1417-23.
- Rohatiner AZS, Gregory WM, Peterson B, et al. Meta-Analysis to Evaluate the Role of Interferon in Follicular Lymphoma. J Clin Oncol. 2005;2215-23.
- Sebban C, Mounier N, Brousse N, et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Blood. 2006;2540-4.
- Peterson AB, Petroni GR, Frizzera G, et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: A Study of the Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol. 2003;5-13.
- Hagenbeek A, Eghbali H, Monfardini S, et al. Phase III intergroup study of fludarabine phosphate compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone chemotherapy in newly diagnosed with stage III and IV low-grade malignant Non-Hodgkin's lymphoma. J clin Oncol. 2006;1590-6.
- Isaacson PG, Müller-Hermelink HK, Piris MA, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissues (MALT lymphoma): Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO. 2001;157-61.
- Thieblemont C. Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas. Hematology. 2005;307-13.
- Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Histopathology. 1987;11:445-62.
- Isaacson PG, Nathwani BN, Piris MA, et al. Nodal marginal zone B-cell lymphoma. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO. 2001;161.
- Isaacson PG, Piris MA, Catovsky D, et al. Splenic marginal zone lymphoma. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO; 2001;135-7.
- Bertoni F, Zucca E. State-of-the-art therapeutics: marginal-zone lymphoma. J Clin Oncol. 2005;6415-20.
- Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue type after eradication of Helycobacter pylori. Lancet. 1993;575-7.
- Polliack A. Hairy Cell leukemia: biology, clinical diagnosis, unusual manifestations and associated disorders. Rev Clin Exp Hematol. 2002;366-88.
- Mitterlechner T, Fiegl M, Mühlböck H, et al. Epidemiology of Non-Hodgkin lymphomas in Tyrol/Austria from 1991 to 2000. J Clin Pathol. 2006;48-55.
- Wanko SO, Castro C. Hairy Cell Leukemia: An Elusive but treatable disease. The Oncologist. 2006;780-9.
- Gidron A, Tallman MS. 2-CdA in the treatment of hairy cell leukemia: a review of long-term follow-up. Leuk Lymphoma. 2006:2301-7.
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood. 2005;3768-85.
- Ralfkiaer E, Jaffe ES: Mycosis fungoides and Sézary syndrome. Pathology and Genetics of Turnours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO. 2001;216-20.
- Chan WC, Catovsky D, Foucar K, et al. T-cell large granular lymphocyte leukemia. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO. 2001;197-8.
- Semenzato G, Zambello R, Starkebaum G, et al. The lymphoproliferative disease of granular lymphocytes updated criteria for diagnosis. Blood. 1997;256-60.
- Rose MG, Berliner N. T-cell large granular lymphocyte leukemia and related disorders. The Oncologist. 2004;247-58.
- Greer JP, Kinney MC, Loughran TP, et al. T cell and NK cell lymphoproliferative disorders. Hematology. 2001;259-81.

Linfomas Agressivos 27

Juliana Pereira Marcelo Bellesso André Neder R. Abdo

SUMÁRIO

Introdução, 271

Definição, 272

Diagnóstico, 272

Estadiamento, 272

Linforna difuso de grande célula B, 273

Tratamento, 274

Doença localizada, 275

Doença avançada, 275

Acompanhamento, 275

Terapéutica de salvamento, 275

Subgrupos de linfoma de grande célula B, 276

Linfoma de grande célula B primário do mediastino (LDGCB-Med), 276

Tratamento e prognóstico, 276

Linfoma de célula B intravascular (LBIV), 276

Linfoma difuso de grande célula B rico em T (LDGCBR/T), 277

Linfoma de efusões (LE), 277

Linfoma de células do manto, 277

Linfomas agressivos de fenótipo T de origem extranodal, 278

Linfoma de célula T/NK extranodal do tipo nasal, 278

Linforna de célula T enteropático (LCTE), 278

Linfoma de célula T hepatoesplênico (LCTHE), 279

Linfoma cutáneo de célula T (CTCL), 279

Neoplasia de células dentríticas plasmocitoides blásticas (NCDPB), 279

Síndrome de Sézary (SS), 279

Linfomas agressivos de fenótipo T de origem linfonodal, 280

Linfoma de célula T periférica não especificado (LCTP/NOS), 280 Linfoma difuso de grande célula anaplásica T/null (ALCL), 280

Linfomas muito agressivos, 281

Linfoma/leucemia linfoblástica de precursor B, 281

Linfoma/leucemia de Burkitt, 281

Linfoma/leucemia de célula T do adulto (ATL), 281

Linfoma associado à síndrome da imunodeficiência adquirida, 282 Referências bibliográficas, 282

Introdução

Os linfomas não Hodgkin (LNH) representam a quinta forma mais comum de neoplasia maligna no Brasil, com incidência estimada em 55.000 casos/ano e mais de 26.000 mortes¹. No município de São Paulo, a incidência foi de 12,2/100.000 habitantes2.

Nos Estados Unidos, em indivíduos com idade inferior a 65 anos, a incidência é de 8,5 casos/100.000 habitantes e de 69 casos/100.000 habitantes acima dos 65 anos. A proporção de linfomas em homens e mulheres é de 1,8 abaixo dos 65 anos e 1,3 acima de 65 anos3.

Nas duas últimas décadas do século XX, nos Estados Unidos e na União Europeia, foi evidenciado o crescimento de até 4,2% ao ano nas taxas de incidência de linfoma não Hodgkin, mas nos últimos anos, sobretudo no norte da Europa, Estados Unidos, Canadá, Austrália e Nova Zelândia observou-se estabilidade com taxas de crescimento de incidência entre 1 e 2% ao ano, havendo divergência da incidência nos países desenvolvidos4. Entende-se que provavelmente o aumento nas taxas de incidência deve-se à melhoria do diagnóstico, ao maior acesso aos testes imuno-histoquímicos, aos diagnósticos precoces, ao aumento de drogas imunossupressoras e ao envelhecimento da população5.

Como descrito nos capítulos anteriores, o LNH compreende um grupo heterogêneo de doenças do tecido linfoide atualmente classificado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em subgrupos de acordo com morfologia, imunofenótipo, genética e manifestação clínica. A partir do sítio primário de origem, são divididos em linfonodais e extralinfonodais6. No adulto, predominam os LNH de origem nodal e, na infância, extralinfonodal. Destes, o órgão mais frequentemente acometido é o trato gastrintestinal (TGI).

As manifestações clínicas variam de acordo com o subtipo, o local de origem e a disseminação. Mais comumente observam-se linfadenomegalia localizada ou generalizada. Alguns pacientes apresentam derrame pleural, comprometimento dos seios paranasais, testículo, mama, medula óssea (MO), síndrome de má absorção intestinal, nódulos, placas e/ou úlceras na pele, sintomas neurológicos (infiltração de sistema nervoso central [SNC]) e manifestações autoimunes. A presença ou não de sintomas B (febre, sudorese e/ou emagrecimento superior a 10% do peso corporal em 6 meses) é importante para o estadiamento e caracterização do prognóstico⁷.

Definição

Clinicamente, os LNH são divididos em indolentes, agressivos e muito agressivos. Os dois últimos caracterizam-se por alta taxa de proliferação celular, crescimento rápido, e mediana de sobrevida medida em meses e semanas, respectivamente. Ao contrário do linfoma indolente, os agressivos podem ser curados, mas quando refratários progridem de maneira rápida, causando a morte do paciente. Os linfomas agressivos (LA) podem se originar em células da linhagem B, T/NK (natural killer), sendo os de fenótipo B os mais frequentes (85% dos casos)⁶.

Dentro dos linfomas agressivos, o difuso de grande célula B (LDGCB) é o mais comum, representando 30 a 40% dos LNH (Quadro 1). Contudo, estudos nacionais têm ilustrado que o LDGCB representa taxas superiores entre 40 e 55%, comparada a outras regiões internacionais⁸⁻¹⁰. Alguns autores sugerem que essas diferenças epidemiológicas podem estar relacionadas a fatores socioeconômicos, expectativa de vida, dieta, entre outros¹¹.

Dos LNH agressivos de linhagem T/NK, destacamse o linfoma de célula T periférica não especificado (LCTP), linfoma de grandes células anaplásico T/null (ALCL), linfoma de células NK blásticas, linfoma de células T/NK extralinfonodal do tipo nasal e a síndrome de Sézary (SS) (Quadro 3)⁶.

Outro grupo caracteriza-se por serem muito agressivos, incluindo o linfoma/leucemia de Burkitt (LB), leucemia/linfoma de precursor B ou T e linfoma/leucemia de célula T do adulto (ATL).

Diagnóstico

A primeira etapa para o tratamento de qualquer câncer é ter diagnóstico acurado. Para LNH, o diagnóstico deve se basear em análise histológica de amostra adequada de tecido obtido por biópsia excisional de linfonodo ou incisional ampla de órgão envolvido. O diagnóstico de LNH a partir de aspirado por agulha fina (PAF) não é indicado. É importante ressaltar que a velocidade para elucidação diagnóstica é fundamental e no contexto dos linfomas agressivos é ainda mais importante. Recentemente, foi publicado um estudo retrospectivo realizado nos pacientes com LDGCB do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, sendo evidenciado que os pacientes tratados nesses serviços de referência oriundos de vários hospitais apresentaram taxa superior de doença disseminada comparada à literatura 61,9% × 46%, respectivamente. A média de tempo do primeiro sinal ou sintoma para o diagnóstico foi de 7,4 meses e o intervalo de tempo entre o primeiro sintoma até o tratamento superior a 6 meses promovendo menor sobrevida livre de progressão. Portanto, a velocidade do diagnóstico impacta diretamente no prognóstico dos pacientes12.

Estadiamento

À semelhança de todos os tipos de câncer, pacientes com LNH devem ser avaliados para determinar os locais envolvidos e verificar a presença ou ausência de fatores de prognóstico. Ambos, estadiamento e fatores de prognóstico, permitem melhor delineamento da terapêutica e informações de prognóstico para o paciente e os familiares. Essa avaliação inicial requer cuidadosa história e exame fisico, análise laboratorial dos parâmetros hematológico, bioquímico, dosagem de DHL e biópsia de medula óssea (BMO). Exames de imagem devem incluir tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve e tomografia por emissão de pósitron com fluorodeoxiglicose (PET-FDG), se disponível. A cintilografia de corpo inteiro com Gálio-67 pode ser utilizada na ausência do PET-FDG. Se houver comprometimento de testículo, ou epidural, ou renal, ou adrenal, ou seios da face, a punção lombar para análise citológica do líquido cefalorraquidiano é mandatória. O PET-FDG é particularmente importante no LDGCB, sobretudo ao diagnóstico e após término do tratamento.

O estadiamento baseia-se na classificação de Ann Arbor, desenvolvida inicialmente para linfoma de Hodgkin (LH). São definidos quatro estágios:

- Uma única cadeia de linfonodo acometida.
- Duas ou mais cadeias do mesmo lado do diafragma.
- Duas ou mais cadeias dos dois lados do diafragma.
- 4. Infiltração não contígua de órgãos não linfoides (figado, SNC, pulmão e medula óssea) (Figura 1). Febre, sudorese ou emagrecimento acima de 10% do peso corporal em 6 meses definem sintomas B⁷.

Quadro 1. Linfomas agressivos fenótipo B - neoplasia de célula maduras	is B
Linfoma difuso de grandes células B não especificado	
Linfoma difuso de grandes células B subtipos	
Outros tipos de linfoma de grandes células B	
Linfomas intermediários	
Linfoma de células do manto	

Linfoma de Burkitt

Quadro 2. Linfomas agressivos fenótipo T e NK - neoplasia de lulas maduras T e NK
ucemia de células NK agressivo
foma/leucemia de células T do adulto
foma de células T-NK extranodal, tipo nasal
ndrome de Sezary
foma T periférico
foma T angioimunoblástico
foma de grandes células anaplásico ALK positivo
foma de grandes células anaplásico ALK negativo
nfoma de células T enteropático
nfoma de células T hepatoesplênico

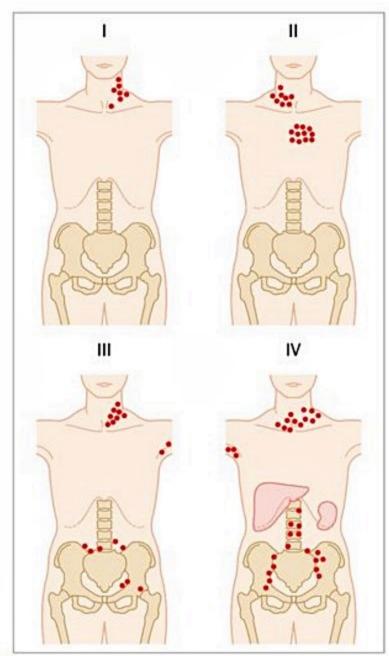


Figura 1. Estadiamento de Ann Arbor.
Fonte: Adaptada de Carbone (1971)?.

Apresentação clínica	
Disseminados ou leucêmicos	Linfoma/leucemia de célula T do adulto
	Leucemia de célula NK agressiva
Extralinfonodal	Linfoma de célula T/NK extralinfonodal do tipo nasal
	Linfoma de célula T enteropático
	Linfoma de célula T hepatoesplênico
Cutâneo	Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas
	Síndrome de Sézary
Linfonodal	Linfoma de grande célula T/null anaplásica
	Linfoma de célula T periférica não especificado

Linfoma difuso de grande célula B

O LDGCB é uma doença clínica e biologicamente heterogênea. Como em outros tipos de câncer, a sua patogênese representa um processo múltiplo envolvendo o acúmulo de múltiplas lesões genéticas e moleculares e a seleção de clones malignos. Apesar dos avanços na etiopatogênese e biologia celular neoplásica, muitas dúvidas ainda persistem.

Imunofenótipo: o LDGCB expressa marcadores B (CD19, CD20, CD22, CD79a) e sIg em 50 a 70% dos casos. Poucas vezes há expressão do antígeno T CD5 e do antígeno calla (CD10). A ausência de ciclina D1 ajuda a diferenciar o LDGCB da forma blástica do linfoma de célula do manto (LCM).

Variantes clínicas e morfológicas: a última classificação da OMS, editada em 2008, promoveu inúmeras subdivisões com base em questões clínicas, biológicas, morfológicas, imunofenotípicas e moleculares criando novos subgrupos de doenças (Quadro 4)¹³.

Quadro 4. Linfoma difuso de grandes células B: variantes, subgrupos

Linfoma difuso de grandes células B não especificado

- Variantes morfológicas: centroblástico, imunoblástico e anaplásico
- · Subgrupos moleculares: centro germinativo, células B ativados
- Subgrupos imuno-histoquímicos: centro germinativo, células B ativados e LDGCB CD5+

Linfoma difuso de grandes células B subtipos

- Linfoma de células B grandes rico em histiócitos e células T
- LDGCB primário do SNC
- LDGCB primário cutâneo tipo da perna (leg type)
- LDGCB EBV+ do idoso

Outros tipos de linfoma de grandes células B

- Linfoma de células B primário do mediastino
- · Linfoma intravascular de grandes células
- Linfoma difuso de grandes células B associado à inflamação crônica
- Granulomatose linfomatoide
- Linfoma de grandes células ALK positivo
- Linfoma plasmablástico
- Linfoma de grandes células provenientes de HHV8 (vírus herpes humano 8) associado a doença de Castleman multicêntrica
- Linfoma primário de efusões

Linfomas intermediários

- Linfoma inclassificável com características intermediárias entre LDGCB e linfoma de Burkitt
- Linfoma inclassificável com características intermediárias entre LDGCB e linfoma de Hodgkin

Citogenética e biologia molecular: esse grupo de doenças extremamente hereogêneas entre si pode apresentar vários rearranjos clonais relacionados aos genes receptores de antígenos ou hipermutações somáticas aberrantes. A presença ou não de recombinação do gene da região variável da cadeia pesada de Ig subdivide o LDGCB em de origem em células do centro germinativo (CG) ou pós-centro germinativo (B ativada). Os LDGCB são CD10+ e Bcl-6+ ocorrem predominantemente em indivíduos abaixo dos 60 anos de idade. Os de origem em células B ativada (CBA) expressam a proteína MUM1 e incidem mais frequentemente acima dos 70 anos de idade¹³.

Quadro clínico: quadro clínico variável com curto período de história apresentando-se por meio de linfonodomegalias e/ou tumores extranodais em 40% dos casos.

Prognóstico: pacientes com LDGCB são individualizados em quatro grupos de prognóstico, de acordo com o índice Internacional de prognóstico (IPI) (Tabela 1). As variáveis do IPI incluem o estado funcional do paciente (performance status), estádio, DHL, número de sítios extralinfonodal comprometidos e idade. Abaixo de 60 anos, exclui-se a variável de número de sítios extralinfonodais (Tabela 2)¹⁴.

Tabela 1. Fatores de risco do IPI			
Variável	Adversidade	Pontos	
Estágio	III e IV	1	
Estado funcional	>1	1	
DHL	>1 × valor normal	1	
Idade	>60 anos	1	
Extralinfonodal	>1 sítio	1	

Tabela 2. Grupos de risco segundo o IPI ajustado para idade				
Risco	Baixo	Intermediário	Intermediário-alto	Alto
Pontos	0	1	2	3

O incremento na sobrevida dos portadores de LDGCB com a adição do anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe) ao esquema clássico (CHOP) alterou o IPI, resultando em apenas três grupos de risco. No grupo de muito bom prognóstico a sobrevida global (SG) em 5 anos foi de 94%, para o grupo de bom prognóstico, de 79%; e para grupo de risco pobre de 55% (Tabela 3).

	e SG com IPI adaptado	
Risco	SLD (%)	SG (%)
Muito bom	94	94
Bom	80	79
Pobre	53	55

Em estudo realizado no HCFMUSP, observam-se SG de 54,8% em 60 meses e sobrevida livre de doença (SLD) de 46,6% em 60 meses, com diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo de baixo risco. A variável de maior impacto prognóstico para a sobrevida foi obtenção de remissão completa (RC) com esquema de primeira linha (p < 0,0001)^{15,16}.

Recentemente, foi publicado um estudo com 1.650 pacientes com diagnóstico de LDGCB entre 2000 a 2010 em sete centros americanos de combate ao câncer. Esse índice prognóstico utilizou os mesmos cinco fatores de risco, mas fracionou em três categorias a idade e o DHL. Esse índice prognóstico novo, definido como National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index (NCCN-IPI), permitiu melhor discriminação prognóstica entre o baixo e alto risco (Tabela 4)¹⁷.

atores	Pontuação
dade	
> 40 a ≤ 60 anos	1
> 60 a ≤ 75 anos	2
> 75 anos	3
HL	
>1 ou ≤ 3× limite superior	1
>3× limite superior	2
stádio III-IV	1
oença extranodal: medula óssea, NC, TGI, figado ou pulmão	1
Performance status ≥ 2	1

Tabela 5. Sobrevida global e sobrevida livre de progressão de acordo com NCCN-IPI			
NCCN-IPI	SG em 5 anos	SLP em 5 anos	
Baixo: 0-1	96%	91%	
Intermediário-baixo: 2-3	82%	7496	
Intermediário-alto: 4-5	64%	51%	
Alto: ≥ 6	33%	30%	

Tratamento

Para melhor discussão do tratamento dos LDGCB, os pacientes devem ser divididos em grupos com doença localizada, disseminada e recidivados após remissão inicial. Entretanto, todos os pacientes tratados com intenção curativa devem receber poliquimioterapia contendo antraciclina. O potencial de cura com quimioterapia isolada em linfoma agressivo disseminado foi evidenciado por Levitt et al.18 e DeVita et al.19 no início da década de 1970. Ambos utilizaram o esquema CHOP e obtiveram altas taxas de remissão e longa SLD. A partir desses dados esse esquema tornou-se rapidamente o protocolo de escolha para linfoma agressivo. Posteriormente, foram testados vários esquemas denominados de terceira geração (M-BACOD, MACOP-B, ProMACE/CytaBOM), que se mostraram promissores em estudos não randomizados. Porém, quando testados em estudos randomizados verificou-se que os resultados eram semelhantes aos obtidos com CHOP, mas com maior toxicidade20.

Em 2000, o Grupo de Estudos de Linfomas em Adultos (GELA) demonstrou taxas de progressão, recidiva ou morte de 43% para pacientes com idade superior a 60 anos, utilizando CHOP e rituximabe e de 61% para o grupo que recebeu apenas CHOP. Em 5 anos, 50% dos pacientes com R-CHOP estavam livres de evento e apenas 20% no grupo CHOP. A SLD e SG também foram favoráveis à combinação R-CHOP. O benefício do R-CHOP foi observado em todos os grupos de risco do IPI, sobretudo nos casos Bcl-2+, sem toxicidade adicional para o R-CHOP²¹.

Recentemente foi publicado o acompanhamento de 10 anos desse grupo de pacientes tratados, sendo ainda evidenciado benefício em relação à SG no grupo tratado com rituximabe: R-CHOP × CHOP foi de 43,4% × 27,6%, respectivamente²².

Doença localizada

Pacientes com idade inferior a 60 anos com doença localizada (estádio I e II) sem *bulky* e IPI de baixo risco devem ser tratados com R-CHOP, pois a sobrevida chega a 90.

Se a doença for localizada e envolver determinados órgãos, o plano terapêutico deve ser modificado. Pacientes com linfoma testicular têm predileção para infiltrar o testículo oposto e o SNC em meninge ou parênquima. Pacientes idosos com envolvimento de testículo têm maior probabilidade de recidiva tardia. Devem ser tratados com R-CHOP e metotrexato e/ou citarabina intratecal. A radioterapia do escroto deve ser indicada ao final do tratamento.

O linfoma primário do SNC em indivíduos imunocompetentes está em ascensão. A terapêutica atual requer associação de metotrexato e citarabina em altas doses, com mediana de sobrevida de 36 meses. A radioterapia como parte do tratamento é controversa por conta da frequente sequela de demência, principalmente acima dos 60 anos.

Pacientes com comprometimento epidural ou seios da face ou com células neoplásicas circulantes ao diagnóstico são mais suscetíveis a apresentar disseminação meníngea e devem ser tratados com metotrexato e/ou citarabina intratecal²³.

Doença avançada

A adição de rituximabe ao CHOP ou CHOP-símile foi o maior avanço nos últimos anos no tratamento dos LDGCB^{22,23}.

Houve vários estudos com o objetivo de intensificar doses de quimioterápicos tanto com o aumento da dose das medicações, como também encurtando o período dos ciclos de 21 para 14 dias²⁴. Esses estudos até o momento não se mostraram superiores ao clássico protocolo R--CHOP a cada 21 dias.

A aplicação da radioterapia está bem consolidada nos casos de estágio precoce com infiltração extranodal e massa bulky e é amplamente utilizada no final do tratamento medicamentoso como consolidação.

Acompanhamento

Após término do tratamento e obtenção de RC ainda há significativa chance de recidiva. Foi demonstrado que 87% dos casos que apresentam recaídas foram diagnosticados nos três primeiros anos após o tratamento e que a mediana de SG dos pacientes refratários e que apresentam recidivas nesse grupo de pacientes idosos foi de 0,7 ano²². O objetivo do acompanhamento do paciente é detectar recidiva e complicações associadas ao tratamento. A visita de acompanhamento deve incluir história, exame físico completo e cuidadoso, análise laboratorial com hemograma, bioquímica e dosagem de DHL. Após remissão completa documentada não há necessidade de exames de imagem periodicamente na ausência de evidência clínica ou laboratorial sugestiva de recidiva, pois, embora seja possível diagnosticar por tomografia cerca de 22% de recidivas assintomáticas ao se comparar a SG indivíduos assintomáticos com recidiva versus sintomáticos, não há diferenças25. Em concordância com os dados que vêm do método tomográfico, o acompanhamento com PET-CT aumentou o diagnóstico de recidivas assintomáticas, sobretudo em paciente com três ou mais fatores de risco (IPI), mas esses pacientes não apresentaram benefícios de sobrevida global quando comparados aos sintomáticos26. É importante ressaltar que ao avaliar os custos é fundamental acrescentar os recursos financeiros decorrentes de resultados falsos-positivos ou exames com resultados inconclusivos promovendo o risco e custos de biópsias. Além disso, é preciso acrescentar o risco de exposição à irradiação repetitiva.

Um dos piores erros que podem ocorrer em pacientes em acompanhamento de LDGCB em RC é iniciar o tratamento para aparente recidiva, sem realizar biópsia. Apesar de o surgimento de uma nova linfadenomegalia poder ser evidência de recidiva de LNH, isso nem sempre é verdade²³.

Terapêutica de salvamento

Pacientes com idade inferior a 60 a 65 anos e que recidivam após obtenção de RC devem ser levados para transplante de medula óssea autólogo (TMOA), principalmente se responderem à terapia de salvamento e forem de IPI de risco baixo e intermediário baixo na recidiva. Nesses casos, a SG em 5 anos é de 50%, em oposição a 10% quando não submetidos à consolidação com transplante²⁷.

Não há definição de qual o melhor esquema de salvamento. Há poucos estudos fase III comparando esquemas quimioterápicos de resgate. O estudo mais importante que comparou pacientes recidivados e refratários foi o estudo CORAL. Não foram evidenciadas diferenças nesse estudo entre esses protocolos R-ICE × R-DHAP em relação aos desfechos estudados, mas foi evidenciado que a exposição prévia ao rituximabe, a presença de dois ou mais fatores de risco e recaída menor que 12 meses são fatores independentes de mau prognóstico²⁸. No HCFMUSP e no ICESP utiliza-se outro esquema (IVAC) com resultados semelhantes aos obtidos com esquemas contendo platina²⁹.

Pacientes que recidivam após TMOA podem ser submetidos a TMO alogênico caso possuam doador HLA compatível. A radioterapia para recidiva localizada pode ser tentada, mas obter resposta duradoura com radioterapia isolada é a exceção e não a regra.

Subgrupos de linfoma de grande célula B

Linfoma de grande célula B primário do mediastino (LDGCB-Med)

É um subtipo de LDGCB localizado no mediastino e de provável origem em célula B da medula do timo, com manifestação clínica, imunofenotípica e genética distinta (OMS)⁷.

Epidemiologia: corresponde a 2 a 4% dos LNH, preferencialmente em adultos do sexo feminino na terceira ou quarta décadas de vida. O padrão de expressão é semelhante ao do LH clássico esclerose nodular³¹.

Manifestação clínica: os pacientes apresentam massa mediastinal de crescimento rápido e sintomas de tosse seca e dispneia (Figura 2). Mais de 50% dos casos apresentam sinais e sintomas de síndrome de veia cava superior ao diagnóstico, com edema facial, ingurgitamento das veias do pescoço e ocasionalmente trombose venosa profunda. Muitas vezes há bulky superior a 10 cm, invasão pulmonar local de pulmão, parede torácica, pleura e pericárdio. A despeito da invasão local, disseminação à distância e infiltração de medula óssea é infrequente ao diagnóstico. Mas na recidiva, não é incomum acometimento de sítios extralinfonodais como figado, rim e SNC.

Imunofenótipo: as células malignas do LDGCB-Med apresentam fenótipo B (CD19, CD20, CD22), mas diferentemente de outros linfomas B, não costumam expressar sIg. Quando presente, o antígeno CD30 é fracamente expresso, ao contrário do LH e do ALCL, nos quais o CD30 é expresso em forte intensidade³¹.

Aspectos moleculares: as anormalidades citogenéticas mais comuns do LDGCB-Med incluem ganho do braço curto do cromossomo 9 (9p) e 2p, interessando os genes Janus Kinase (JAK)-2 e c-Rel, respectivamente. A anormalidade 9p é relativamente específica de LDGCB-Med, ocorrendo em 75% dos casos. Anormalidades dos genes bcl-2 e bcl-6, típico do LDGCB, estão ausentes no LDGCB-Med³¹.

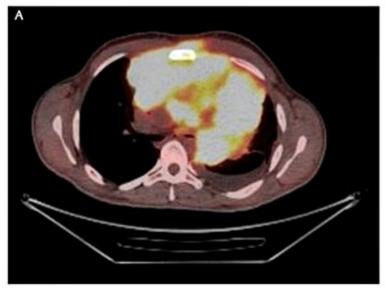
Tratamento e prognóstico

Houve recentemente um grande avanço na terapia desse tipo de linfoma, atingindo resultados surpreendentes como a sobrevida livre de eventos de 93% e SG de 97% em 3 anos. Essa nova forma de tratamento é chamada de R-EPOCH dose-ajustada, contendo rituximabe, ciclofosfamida, prednisona, etoposideo, vincristina e doxorrubicina, sendo estas três últimas drogas administradas em infusão contínua por 4 dias. Nesse protocolo não se utiliza a radioterapia como consolidação ao tratamento e ele é ajustado com incremento de doses, caso não ocorram toxicidades graves³².

Linfoma de célula B intravascular (LBIV)

O LBIV é um subtipo raro de LDGCB extralinfonodal de apresentação ímpar. Caracteriza-se por proliferação clonal de linfócitos dentro de pequenos vasos com dispersão intraluminal, ausência de infiltração do tecido circundante, envolvimento de linfonodo ou de tecido reticuloendotelial. O diagnóstico é baseado na biópsia do tecido comprometido, demonstrando infiltração por células B³³.

Epidemiologia: a mediana de idade de incidência é de 72 anos, com evidência de maior frequência na Ásia, sobretudo na variante associada a hemofagocitose³³.



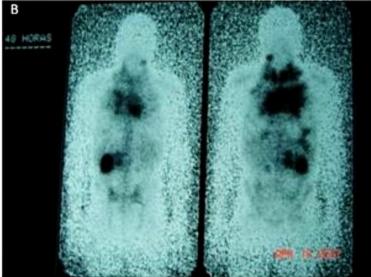


Figura 2. (A) Corte de PET-CT tórax de paciente com linfoma primário do mediastino demonstrando massa mediastinal, derrame pleural. (B) Cintilografia com Gálio-67 demonstrando hipercaptação em áreas comprometidas pelo linfoma.

Manifestação clínica: a apresentação clínica depende do órgão comprometido, principalmente SNC e pele (Figura 3). Por conta da variedade de apresentação e sua raridade, o diagnóstico em geral é feito após o óbito³³.

Tratamento: em relação ao tratamento, não existem estudos randomizados que indiquem a melhor terapêutica. Em geral, utilizam-se os mesmos protocolos para LDGCB de origem linfonodal³³.

Linfoma difuso de grande célula B rico em T (LDGCBR/T)

O LDGCBR/T é uma variante morfológica incomum de LDGCB. Representa 1 a 3% de todos os LDGCB, sendo mais comum em jovens do sexo masculino³⁴.

Histologia: caracteriza-se por menos de 10% de células B grandes malignas em permeio à população de linfócitos T e histiócitos reacionais e, portanto, facilmente confundido com linfoma T periférico e LH³⁴.

Manifestação clínica: de forma distinta ao dos outros LDGCB, frequentemente apresenta sintomas B (62%), infiltração hepática (33-40%), esplênica (43-60%) e medula óssea (35%).

Tratamento: os pacientes devem ser tratados à semelhança dos LDGCB34.

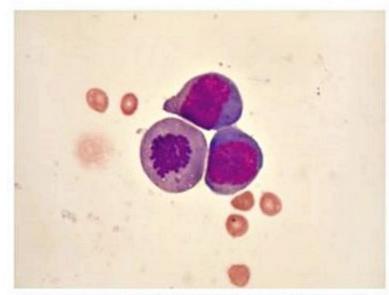
Linfoma de efusões (LE)

O LE é uma neoplasia maligna rara de células B grandes, que se apresenta em forma de efusões e sem massa tumoral visível³⁵.

Epidemiologia: é mais comum em jovens do sexo masculino e imunocomprometidos, principalmente nos portadores do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). Está associado ao herpes vírus humano tipo 8 (HHV-8)/ herpes vírus sarcoma de Kaposi (HSHV) e a altos níveis de citocinas como IL-6 e IL-10. Alguns têm história prévia de sarcoma de Kaposi e raramente associam-se a doença de Castleman multicêntrica³⁵.



Figura 3. Face anterior de perna de paciente com LBIV evidencia erupção máculo-papular hiperpigmentada.



■ Figura 4. Amostra de líquido pleural de LE de paciente HIV+ demonstra duas células sugestivas de imunoblastos e uma figura de mitose.

Manifestação clínica: os locais mais comuns de comprometimento são pleura, pericárdio e cavidade peritoneal. Em geral, apenas uma cavidade está comprometida. Outros locais envolvidos são o TGI, tecidos moles e tecido extralinfonodal. Em geral, há efusões sem linfadenomegalia ou organomegalia³⁵.

Linfoma de células do manto

O LCM é uma neoplasia de células B composta por células de tamanho pequeno a médio, núcleo irregular, cujo correspondente normal é o linfócito B da zona do manto de linfonodo e baço¹. Tem como marcador a expressão de ciclina-D1³6.

Epidemiologia: corresponde a 4 a 8% dos LNH, cerca de 2 a 3 casos/100.000 habitantes. Acomete pessoas de meia idade, com mediana de 60 anos, e é mais frequente no sexo masculino³⁶.

Fisiopatologia: a translocação t(11;14) (q13;q32) está presente na maior parte dos casos de LCM. Nessa translocação ocorre fusão do gene BCL-1 do *locus* 11q13 com o gene da cadeia pesada de Ig do cromossomo 14. Como consequência, há a hiperexpressão do gene BCL-1 (ciclina D1).

A ciclina D1 promove a passagem da célula fase G1 do ciclo celular para a fase S (síntese), estimulando a proliferação celular. Ao mesmo tempo, impede que a proteína p27 exerça sua função de bloquear a entrada da célula na fase S³⁶.

Manifestação clínica: as manifestações clínicas são variadas, mas geralmente há linfadenomegalia, esplenomegalia, infiltração de MO e do sangue periférico. Ao diagnóstico, a maior parte dos casos encontra-se em estágio avançado. Pode haver comprometimento extralinfonodal do TGI e do anel de Waldeyer.

Diagnóstico: o diagnóstico requer biópsia excisional de linfonodo ou do tecido comprometido ou imunofenotipagem do sangue periférico ou da MO. O padrão histológico pode ser nodular, preservando-se a zona do manto ou difuso. Os linfócitos neoplásicos são de tamanho pequeno a médio, contorno nuclear irregular, cromatina pouco densa, mas sem nucléolo. Na variante blastoide, as células neoplásicas podem assemelhar-se a centroblastos ou linfoblastos³⁶.

Imunofenótipo: expressam antígenos B (CD19, CD20^{bright}, CD79a, CD22, sIgM, sIgD, κ ou λ) coexpressam o antígeno T CD5, assim como os antígenos CD43, FMC7 e a ciclina D1, mas CD10- e CD23-.

Cariótipo: t(11;14)(q13;q32).

Fatores prognósticos: o LCM deve ser considerado linfoma agressivo, mas alguns casos podem se apresentar com características indolentes. O LCM tem seus fatores prognósticos baseados na idade, ECOG, DHL e contagem de leucócitos. Os pacientes são classificados entre baixo, intermediário e alto risco. Em 5 anos de acompanhamento, as taxas de SG foram de 60, 35% e 21%, respectivamente. Além desses fatores prognósticos, também demonstrou-se que a taxa do Ki-67 é um marcador biológico importante ao prognóstico³⁷.

Tratamento: atualmente não há consenso na literatura sobre a terapia padrão para LCM. Entretanto, é importante ressaltar que nas últimas três décadas evoluímos com mediana de SG de 2,7 para 4,8 anos. O tratamento deve ser diferenciado de acordo com evolução, idade do paciente e se é considerado ou não candidato ao TMOA.

Assim, para os pacientes candidatos ao TMOA entendemos que há três pilares ao tratamento: rituximabe³8, citarabina e TMO³9. Portanto, para esses pacientes os protocolos mais utilizados são R-HyperCVAD ou R-CHOP seguido de R-DHAP seguidos com TMOA.

Em relação aos pacientes não candidatos ao TMOA, também encontramos evolução, sendo o protocolo R-CHOP seguido de manuntenção com rituximabe⁴⁰ ou rituximabe associado à bendamustina⁴¹.

Linfomas agressivos de fenótipo T de origem extranodal

Linfoma de célula T/NK extranodal do tipo nasal

Esse linfoma é definido como neoplasia linfoide extranodal (formalmente chamada de linfoma angiocêntrico) derivada de célula NK e menos comumente de células T citotóxicas⁴².

Epidemiologia e patogênese: esse linfoma é mais comum na Ásia e nas Américas Central e do Sul, com mediana de idade de 52 anos e predomínio no sexo masculino (2:1). O vírus Epstein-Barr (EBV) está envolvido na patogênese desse linfoma e seu DNA virtualmente está presente em todos os casos^{42,43}.

Manifestação clínica: os pacientes apresentam-se com tumor de linha média e destruição nasal, palato e edema periorbitário acentuado. O local mais comum de recidiva é a pele e o tecido subcutâneo e a síndrome hemofagocítica presente em 3% dos casos, geralmente fatal, piora o prognóstico⁴².





Figura 5. Paciente com linfoma de célula T/NK do tipo nasal, evidenciando lesão necrótica e edemaciada em região nasal e labial, com erosão óssea.

Tratamento: cerca de 60% dos pacientes com estágio clínico localizado obtêm remissão completa com esquema semanal de radioterapia + cisplatina, seguido de poliquimioterapia (etoposídeo, ifosfamida, cisplatina e dexametasona), podendo chegar até 80 a 85% de sobrevida em 3 anos⁴⁴. Já nos estádios clínicos avançados, a despeito do tratamento quimioterápico, têm prognóstico reservado com mediana de sobrevida de 4 meses. Atualmente, protocolos baseados em metotrexato e L-asparaginase têm mostrado resultados mais promissores para esse grupo⁴⁵.

Linfoma de célula T enteropático (LCTE)

O LCTE é uma doença rara, representando 1% dos LNH e 5% dos linfomas do TGI⁷.

Epidemiologia: a mediana de idade de incidência é 57 anos e predomínio no sexo masculino. Em geral, há história prévia de enteropatia associada a glúten. O risco relativo para desenvolver LCTE em pacientes com doença celíaca é de 19,2. A dieta livre de glúten reduz a inci-

dência de LNH por reduzir a estimulação antigênica crônica (inflamação crônica da mucosa intestinal)⁷.

Citogenética: o ganho do cromossomo 9q é comum⁷.

Apresentação clínica: os principais sintomas são dor abdominal, emagrecimento, diarreia e vômito. Complicações como síndrome de má-absorção intestinal, perfu-

ração, obstrução ou sangramento intestinal e fístula en-

terocólica são relatadas7.

Tratamento e prognóstico: O prognóstico é desfavorável, com SG e SLD em 5 anos de 20% e 30% no tratamento à base de antraciclina (esquema CHOP) e dieta livre de glúten para todos⁴⁶. Porém, estudos recentes mostraram sobrevida de até 60% em 5 anos com poliquioterapia em altas doses (etoposídeo, metotrexato, antracíclico e ifosfamida), seguidos de TMOA em primeira remissão⁴⁷.

Linfoma de célula T hepatoesplênico (LCTHE)

O LCTHE é um LNH de célula T raro, caracterizado por acentuada hepatoesplenomegalia, sintomas B e sem linfadenomegalia. O padrão de infiltração sinusoidal de fígado, baço e MO é típico. É um linfoma agressivo com mediana de sobrevida de 16 meses, independentemente das múltiplas quimioterapias utilizadas. Costumam ser de fenótipo γd, mas também podem ser αβ^{7,42}.

Epidemiologia: o LCTHE é mais frequente em adultos jovens, com mediana de idade de 34 anos, compreende menos de 5% dos linfomas T e ocorre mais frequentemente em imunossuprimidos^{7,42}.

Linfoma cutâneo de célula T (CTCL)

O CTCL é um grupo heterogêneo de doenças linfoproliferativas com apresentação primária em pele, composto por linfócitos T clonais. Os subtipos indolentes incluem micose fungoide (MF), linfoma de grande célula anaplásica primário cutâneo, papulose linfomatoide e paniculite subcutânea. Os subtipos agressivos que serão abordados neste capítulo são síndrome de Sézary e a neoplasia de células dentríticas plasmocitoides blásticas (NCDPB). Cerca de 65% dos linfomas cutâneos são de origem T, sendo o mais comum a MF. Em geral, o diagnóstico precoce de CTCL é difícil por causa da variedade de apresentação histológica e ausência de critérios diagnósticos uniformes na fase inicial da doença⁴⁸.

Neoplasia de células dentríticas plasmocitoides blásticas (NCDPB)

O linfoma agressivo de célula NK CD4+/CD56+ ou neoplasia de células dentríticas plasmocitoides blásticas (NCDPB) representa 0,7% dos linfomas primários de pele⁴⁹. É classificada como neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ na classificação OMS de 2008 e essa nomenclatura justifica-se pela recente evidência de que essa neoplasia origina-se de uma célula plasmocitoide imatu-



■ Figura 6. Paciente com neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas: lesões nodulares distribuídas em toda a região torácica posterior, de aspecto infiltrativo e de cor violácea.

ra ou célula dendrítica tipo 2, cujo fenótipo é distinto tanto da linhagem linfoide como da linhagem mieloide^{7,42}.

Epidemiologia: é mais comum em idosos, acometendo principalmente a pele, mas a progressão para a forma generalizada (com envolvimento de medula óssea) é regra. Mesmo com quimioterapia sistêmica, a RC não é duradoura, com mediana de sobrevida de 7 meses. Maior sobrevida, com mediana de 22 meses, pode ser obtida com TMO alogênico⁵⁰.

Síndrome de Sézary (SS)

A SS caracteriza-se por eritrodermia generalizada, linfadenomegalia e células tumorais circulantes (critérios clínico-laboratoriais). Tipicamente, as lesões de pele iniciais da micose fungoide são manchas eritematosas na pele que evoluem para placas bem delimitadas e tumo-



Figura 7. Paciente com micose fungoide demonstrando lesões de bordas infiltrativas, centro claro e algumas nodulares.

rações e a mediana de tempo entre o aparecimento das lesões iniciais até o diagnóstico é de 6 anos. Os achados histopatológicos da pele da MF e da SS são indistintos, sendo os critérios clínicos-laboratoriais (acima descritos) responsáveis pela diferenciação⁴⁸.

Tratamento e prognóstico: o tratamento da SS não tem intenção curativa e somente em poucos casos é possível realizar TMO alogênico (geralmente adultos jovens)51, portanto a manutenção da qualidade de vida deve ser o principal objetivo. As terapias variam conforme o estádio da doença, inicialmente pode-se usar alfainterferona, retinoides, fotoaférese extracorpórea, irradiação total com feixe de elétrons, metotrexate em baixas doses e inibidores de histona deacetilase52-54 (drogas da grupo A), já nos quadros refratários, o uso de quimioterapia de agente único (drogas do grupo B) com gencitabina. Análogos de purina (fludarabina, cladribina) estão indicados55,56, porém com taxas de resposta baixas e recaída em todos os pacientes. Atualmente, o uso da terapia com agentes específicos como a lenalidomida, alentuzumabe (anticorpo anti-CD52) e o pralatrexate mostrou resposta em até 45% dos pacientes57-59.

Linfomas agressivos de fenótipo T de origem linfonodal

Linfoma de célula T periférica não especificado (LCTP/NOS)

O LCTP/NOS representa uma categoria distinta de linfoma T periférico de origem predominantemente linfonodal não categorizado em outros grupos de LNH T, que é mais comum no ocidente com cerca de 60 a 70% dos casos e 5 a 7% dos LNH. Acomete indivíduos com mediana de idade de 61 anos e, em sua maioria, com doença avançada. Em geral, apresentam características desfavoráveis como sintomas B, DHL elevada, bulky superior a 10 cm, estado funcional acima de 2 e doença extranodal⁷.



Figura 8. Linfoma de célula T periférica não especificado evidenciando lesões com bordas infiltrativas e a maioria com centro necrótico.

Imunofenótipo: em geral, expressam antígenos T associados (CD3+/-, CD4+, CD5+/-, CD8-, CD7+/-), alguns casos podem ser CD4-/CD8- ou CD4-/CD8+. Os antígenos T CD7 e CD5 costumam ser perdidos⁷.

Aspectos citogenéticos e moleculares: o gene do receptor de célula T é geralmente, mas nem sempre, recombinado. Em 90% dos casos existe anormalidade cromossômica, e a translocação recorrente t(5;9)(q32:q22) foi descrita como específica em um subtipo de LCTP, no qual há fusão de duas tirosina quinases sem função de receptor, ITK no cromossomo 5 e a SKY no cromossomo 9⁷.

Tratamento: esquema contendo antraciclina (CHOP) é a terapêutica de escolha para pacientes com LCTP, com SG em 5 anos de 35% e sobrevida livre de eventos (SLE) de 32%. A adição do etoposídeo ao esquema CHOP se mostrou benéfica nos pacientes com menos de 60 anos⁶⁰. A terapia de consolidação com TMOA nos pacientes quimiossensíveis e com doença avançada é considerada uma estratégia terapêutica com sobrevida global em 5 anos de 56%⁶¹. Atualmente, novos agentes, como o pralatrexate, têm se mostrado benéficos na doença recidivada/ refratária⁶².

Linfoma difuso de grande célula anaplásica T/null (ALCL)

O ALCL representa 2 a 3% dos LNH. Originam-se em linfonodos, embora possa haver infiltração extralinfonodal⁶³.

Imunofenótipo: a célula maligna tem fenótipo HLA--DR+, CD25+, CD30+, CD45+, EMA+ e CD15 negativo, 60% expressam antígenos T associados (CD3, CD43 ou CD45RO e proteínas citotóxicas em grânulos). Ocasionalmente não expressam antígenos B ou T, sendo denominado de forma null⁶³.

Manifestação clínica: o ALCL é um linfoma agressivo, acometendo tecido extralinfonodal em 40 a 60% dos casos, principalmente pele, osso, tecido mole e pulmão e com sintomas B⁶³.

Citogenética e biologia molecular: cerca de 50 a 60% dos casos expressam a proteína ALK, resultante da t(2;5) (p23;q35), na qual há fusão do gene da nucleofosmina (NPM) com o gene do receptor da tirosina quinase (ALK), resultando na proteína híbrida oncogênica NPM-ALK⁶³.

Prognóstico e tratamento: é um linfoma de bom prognóstico, sendo as principais variáveis de pior prognóstico o IPI de alto risco e a presença de expressão de CD56. A presença da proteína ALK tende a ser mais expressiva em pacientes mais jovens e atualmente tem correlação positiva com melhor prognóstico⁶⁴. O tratamento inclui esquemas de quimioterapia CHOP-símile com adição de etoposídeo ^{60,63} e, apesar de ainda controverso, o TMOA parece ser benéfico para pacientes ALK positivos recaídos ou ALK negativos em primeira remissão completa ⁶⁵. Estudos recentes têm demonstrado a atividade do brentuximabe-vedotin (imunotoxina conjugada ao anticorpo anti-CD30) nos ALCL refratários ⁶⁶.

Linfomas muito agressivos

Linfoma/leucemia linfoblástica de precursor B

Ver Capítulo "Leucemia linfoide aguda".

Linfoma/leucemia de Burkitt

O linfoma de Burkitt (LB) é uma neoplasia maligna muito agressiva descrita por Denis Burkitt na África em áreas endêmicas para malária. Na classificação da OMS, é dividido em variantes clínicas endêmica, esporádica e associada à imunodeficiência. O LB endêmico refere-se aos casos que ocorrem em crianças africanas em torno dos 4 a 7 anos, predominando no sexo masculino, envolvendo ossos da mandíbula e da face, rins, TGI, ovário e mama. Tem incidência estimada em 50 vezes superior à dos Estados Unidos. O EBV é encontrado em quase 100% dos casos.

LB esporádico: esse linfoma ocorre em todo o mundo, acometendo 1 a 2% dos LNH do adulto e mais de 40% dos LNH da infância nos Estados Unidos e Europa ocidental. A mediana de idade dos adultos é de 30 anos, predominando em homens. O baixo nível socioeconômico e a infecção precoce por EBV associa-se à maior prevalência de LB EBV+. A principal área acometida é o abdome, especialmente a região ileocecal. Outros locais como ovário, rins, omento e anel de Waldeyer também podem ser comprometidos. O acometimento bilateral da mama pode ocorrer no início da puberdade ou durante a amamentação. Derrame pleural e ascite neoplásica não são incomuns. Raramente há infiltração de MO por mais de 25% de células neoplásicas, caracterizando a LLA L3 do grupo francês, americano e britânico (FAB). Células EBV+ ocorrem em 15 a 30% dos casos.

LB associado à imunodeficiência: ocorre sobretudo em pacientes HIV+, submetidos a transplante e com imunodeficiência congênita. Em indivíduos HIV+, 30 a 40% dos LNH são do tipo Burkitt. Na era pré-terapia antire-



Figura 9. Massa tumoral volumosa com aspectos necróticos em paciente HIV+ com linfoma de Burkitt.

troviral de alta eficácia (HAART), a incidência de LB era mil vezes maior em HIV+ do que na população geral. Em geral, os pacientes são jovens, sem diagnóstico prévio de AIDS e com CD4 superior a 200 cels/mm³. O EBV está associado em 30 a 40% dos casos.

Imunofenótipo: o LB é um linfoma de célula B (CD20+, CD10+, Bcl-6+, Bcl-2-, TdT-, sIg+) e marcador de proliferação celular, Ki67 superior a 99%. Os principais diagnósticos diferenciais de LB são com outros linfomas de grandes células B de alto grau, sobretudo o LDGCB.

Citogenética e biologia molecular: no LB ocorre translocação entre os genes c-myc e da cadeia pesada de Ig (IgH) t(8;14) ou leve (IgL) t(2;8) ou t(8:22), sem recombinação dos genes bcl-6 ou bcl-2. A expressão de c-Myc favorece o diagnóstico de LB, apesar de existir LDGCB com expressão de c-Myc.

Manifestação clínica: geralmente os pacientes apresentam-se com doença tipo bulky, por causa do curto tempo de duplicação das células neoplásicas. Os pacientes são estadiados pelo sistema de Ann Arbor ou, mais frequentemente, pelo sistema St Jude/Murphy. Cerca de 30% apresentam doença limitada (I e II) ao diagnóstico, enquanto 70% com doença disseminada (III ou IV). Muitas vezes há DHL elevada, com alto risco de infiltração de SNC e MO. A MO está infiltrada em 30 a 38% e SNC em 13 a 17% dos adultos.

Tratamento: os LB esporádicos e associados à imunodeficiência não apresentam a alta sensibilidade à QT igual ao do LB endêmico e têm pior prognóstico, sobretudo em adultos. Esquemas de curto intervalo entre os ciclos, com altas doses de quimioterapia combinada à profilaxia de SNC, reproduzem RC de 65 a 100% e SG de 50 a 70%. Os protocolos mais utilizados são CODOX-M/IVAC, LMB 89 e Hyper-CVAD (para os HIV+). O papel do anticorpo monoclonal anti-CD20 no LB parece ser benéfico, como mostram publicações recentes, apesar de dados da literatura ainda serem limitados⁶⁷.

Linfoma/leucemia de célula T do adulto (ATL)

O ATL é um linfoma de célula T altamente agressivo, que muitas vezes apresenta infiltração de sangue periférico ao diagnóstico (leucemização), causada pelo vírus linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV-1)⁶⁸.

Epidemiologia: cerca de 10 a 20 milhões de pessoas no mundo estão infectadas pelo HTLV-I. Esse vírus é endêmico no sudoeste do Japão, ilhas caribenhas e em seu entorno e na África Central. Há portadores também na América do Sul. Estima-se que o Brasil seja o país com maior número absoluto de portadores do HTLV-I. Europa e Estados Unidos são considerados de baixo risco, com menos de 1% da população sendo soropositiva⁶⁸.

As maiores vias de infecção do HTLV-I são transmissão materno-infantil (sobretudo pela amamentação), parenteral e sexual. Atualmente foi descrito que o receptor do vírus na célula é o transportador de glicose GLUT-168.

Entre os indivíduos infectados no Japão, 6% dos homens e 2% das mulheres desenvolvem ATL. O período de latência entre infecção e desenvolvimento da doença no Japão é de 60 anos e na Jamaica de 40 anos. No Brasil, há descrição de casos em indivíduos jovens⁶⁸.

Diagnóstico: o primeiro critério diagnóstico é detectar neoplasia maligna linfoide geralmente de fenótipo CD4+/CD25+. Os linfócitos neoplásicos possuem núcleo hiperlobulado conhecidos como células *flower*. Depois, a detecção de anticorpos anti-HTLV-1 no soro e a demonstração de integração monoclonal do provírus HTLV-I nas células neoplásicas⁶⁸.

Manifestação clínica: há linfadenomegalia (72%), lesão de pele (53%), hepatomegalia (47%), esplenomegalia (25%) e hipercalcemia (28%) e frequente imunossupressão e infecções oportunistas, como estrongiloidíase, pneumocistose ou infecção fúngica. A ATL é classificada em aguda, linfomatosa, crônica e *smoldering*, de acordo com critérios clínicos e de prognóstico.

ATL aguda: nessa forma há hiperleucocitose com grande quantidade de células *flower* circulantes. Lesões de pele, linfadenomegalia e hepatoesplenomegalia, associada a hipercalcemia e aumento de DHL.

Forma linfomatosa: caracteriza-se por linfadenomegalia sistêmica proeminente e células neoplásicas circulantes. Esses dois subtipos são extremamente agressivos e resistentes à quimioterapia, de pior prognóstico e mediana de sobrevida de 12 meses⁶⁸.

Forma crônica: nessa forma a leucocitose é leve, com lesões de pele, linfadenomegalia e hepatoesplenomegalia menos frequente.

Forma *smoldering*: caracteriza-se por pequena quantidade de células *flower* com integração monoclonal do HTLV-I. Em geral, a forma crônica evolui para aguda em pouco tempo, em média 2 anos.

Imunidade: pacientes com ATL são imunocomprometidos com frequentes infecções oportunistas, incluindo *Pneumocystis jiroveci*, citomegalovírus, estrongiloides e micobactérias. Interroga-se se a imunossupressão está associada ao aumento das células T regulatórias (Tregs), que são CD4+/CD25+, as quais têm função imunossupressora.

Tratamento e prognóstico: a mediana de sobrevida dos pacientes com a forma crônica é de 24 meses, mas a sobrevida da forma smoldering é bem maior, com taxas de resposta de 60 a 70% com tratamento à base de alfainterferona e zidovudina. Nas formas agudas (aguda e linfomatosa) altas, a poliquimioterapia (CHOP adicionado de etoposídeo) é a escolha, porém com resultados pouco expressivos, com SG de 23,6% em 3 anos⁶⁸. Nos estudos mais recentes, o anticorpo humanizado anti-CCR4 (receptor de quimiocina expresso pelas células T infectadas com HTLV⁶⁹) tem demonstrado resultados promissores com presença de resposta em cerca da metade dos pacientes⁷⁰.

Linfoma associado à síndrome da imunodeficiência adquirida

No Brasil, em 2012 ocorreram 39.185 novas notificações de AIDS, valor estável nos últimos 5 anos⁷¹. Após a introdução do esquema HAART, houve redução na comorbidade de infecção oportunista de 83 para 36% em pacientes HIV+. A incidência de linfoma primário do SNC também foi reduzida, mas o mesmo não foi observado em relação ao LNH sistêmico. Na era anterior ao uso de HAART, pacientes com AIDS tinham probabilidade de 100 vezes de desenvolverem linfoma.

Em indivíduos com AIDS predominam linfomas agressivos e de fenótipo B, sobretudo os LDGCB e os muito agressivos (linfoma de Burkitt) e, mais frequentemente, acometem a região extranodal e de alto risco para disseminar e infiltrar o SNC.

Estudo recente demonstrou que os fatores de impacto prognóstico na sobrevida dos pacientes com linfoma
associado a AIDS são o escore de HIV e de IPI e o uso de
HAART e não a intensidade de dose dos esquemas
quimioterápicos semelhantes ao CHOP²⁴. O escore de
HIV teve como base três fatores de risco independentes,
que são estado funcional de 2 a 4, diagnóstico prévio de
AIDS e CD4 inferior a 100/mm³. Os pacientes são classificados em três graus: bom (0 fator), intermediário (1
fator) e pior risco (2 a 3 fatores). Nesse estudo, a SG no
grupo de risco bom foi de 47 a 51%, no de risco intermediário de 24 a 28% e de alto risco de 3 a 11%. Apesar de
não mudar a SG, os esquemas de maior intensidade tiveram maior toxicidade.

Em estudo retrospectivo desenvolvido no HCFMUSP, analisamos 25 pacientes, sendo a maioria – 20 (80%) – do sexo masculino, e a mediana de idade de 39 anos. Cinquenta por cento (13) dos pacientes tinham LDGCB, 60% (15) apresentavam doença avançada ao diagnóstico, 88% (22) envolvimento extralinfonodal e 72% (18) sintomas B. Cinquenta e seis por cento (14) tinham diagnóstico prévio de AIDS – resultado superior à literatura. A RC foi adquirida por 52% dos pacientes, com SLD e SG em 3 anos de 54 e 42%, respectivamente. A mediana de sobrevida foi de 15 meses⁷².

O tratamento atual envolve esquemas que contêm doxorrubicina associada a profilaxia de SNC e introdução/manutenção da HAART⁷³. Estudos demonstraram bons resultados com esquema de infusão contínua de droga (EPOCH)⁷⁴ e associação com anticorpo monoclonal anti-CD20, rituximabe, demonstrou-se ser efetiva⁷⁵.

Referências bibliográficas

- Bigni R. Inst Nac C\u00e1ncer [on-line]. Linfoma n\u00e30 Hodgkin [citado em: 29 junho 2004]. Dispon\u00e1vel em: http://www.gov.br.
- Mirra AP, Latorre MRDO, Veneziano DR, eds. Incidência de câncer no município de São Paulo, Brasil: 1997-1998. Mortalidade de câncer no município de São Paulo, Brasil, tendência no período 1969-1998. [Ministério da Saúde]. São Paulo; 2001.
- Rabkin CS, Ward MH, Manns A, Blattner WA. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphomas. In: Magrath IT. The Non-Hodgkin's Lymphomas. London: Arnold; 1997. p.171-86.
- Luz LL, Mattos IE. Trends in mortality rates from non-Hodgkin lymphoma in Southeast Brazil, 1980-2007. Cad Saúde Pública. 2011;27(7):1340-8.
- Silva-Neto MM, Jalil EM, Araújo IB. Linfomas não Hodgkin extranodais em Salvador-Bahia: aspectos clínicos e classificação histopatológica segundo a OMS, 2001. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008;30(1):36-40.
- Jafe ES, Harris NL, Stein H, Campo E, Pieiri SA, Swerdlow SH. Introduction and overview of the classification of the lymphoid neoplasm. WHO 2008. 158-66.
- Carbone PP, Kaplan HS, Musshof K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res. 1971:1860-1.

- Callera F, Brasil AAV, Casali ARL, Mulin CC, Rosa ES, Barbosa MA, Vicira TDF. Oncohematological diseases in the Vale do Paraíba, State of São Paulo: demographic aspects, prevalences and incidences. Rev Bras Hematol Hemoter. 2011;33(2):120-5.
- GouveiaGS, Siqueira SAC, Chamone DAF, Pereira J. Prevalence of non-Hodgkin in São Paulo. Rev Bras Hematol Hemoter. 2011;33(4):317.
- Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, Maclennan KA, Müller-Hermelink HK, Nathwani BN, Armitage JO, Weisenburger DD. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. Blood. 2012;120(24):4795-801.
- Chiu BC, Dave BJ, Ward MH, et al. Dietary factors and risk of t(14-18): defined subgroups of non-Hodgkin lymphoma. Cancer Causes Control. 2008;19(8):85967.
- Xavier FD, Levy D, Pereira J. Time-to-treatment of diffuse large B-cell lymphoma in São Paulo, Clinics. 2014;69(5):367-71.
- Stein H, Warnke RA, Chan WC, Jaffe ES, Chan JKC, Gatter KC, Campo E. Diffuse large B-Cell Lymphoma, not otherwise specified. WHO. 2008;233-7.
- The International non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. New Engl J Med. 1993;987-94.
- Hallack Neto AE, Pereira J, Dorlhiac-Llacer P, Beitler B, Chamone DAF. Aplicação do índice prognóstico internacional em pacientes com linfoma difuso de grandes células B em uma instituição brasileira. Rev Bras Hematol Hemoter. 2005;33-6.
- Hallack Neto AE, Pereira J, Dorlhiac-Llacer P, Beitler B, Dulley FL, Macedo MC, et al. Results of CHOP chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. Braz J Med Biol Res. 2006;1315-22.
- Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. Blood. 2014;123(6):837-42.
- Levitt M, Marsh JC, DeConti RC, Mitchell MS, Skeel RT, Farber LR, et al. Combination sequential chemotherapy in advanced reticulum cell sarcoma. Cancer. 1972:630-6.
- DeVita VT, Canellos GP, Chabner B, Schein P, Hubbard SP, Young RC, et al. Advanced diffuse histiocytic lymphoma, a potentially curable disease. Lancet. 1975;248-50.
- Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 1993;328:1002-6.
- Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in eldery patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2002;235-42.
- Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP tostandard CHOP chemotherapy in DLB-CL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood. 2010;116(12):2040-5.
- Armitage JO, Shapiro J. How I Treat Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma. Blood. 2007;110 (1):29-36.
- Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, Qian W, Smith P, Mouncey P, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. Lancet. 2013;381(9880):1817-26.
- Lin TL, Kuo MC, Shih LY, Dunn P, Wang PN, Wu JH, et al. Value of surveillance computed tomography in the follow-up of diffuse large B-cell and follicular lymphomas. Ann Hematol. 2012; 91(11):1741-5.
- Cheah CY, Hofman MS, Dickinson M, Wirth A, Westerman D, Harrison SJ, et al. Limited role for surveillance PET-CT scanning in patients with diffuse large B-cell lymphoma in complete metabolic remission following primary therapy. Br J Cancer. 2013;109(2):312-7.
- Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH, et al. International Consensus Conference on High Therapy With Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas: Report of the Jury. J Clin Oncol. 1999;423-9.
- Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 2010 Sep 20;28(27):4184-90.
- Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous Bone Marrow Transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive Non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1995;1540-5.
- Pereira J, Bellesso M, Pracchia LF, Hallack Neto AE, Beitler B, de Almeida Macedo MC, et al. Modified Magrath IVAC regimen as second-line therapy for relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma in developing countries: the experience of a single center in Brazil. Leuk Res. 2006;681-5.
- Gaulard P, Harris NL, Pileri SA, Kutok JL, Stein H, Kovrigina AM, Jaffe ES, Möller P. Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. WHO. 2008;250-3.
- Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hessler J, et al. Doseadjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013 Apr 11;368(15):1408-16.
- Nakamura S, Ponzoni M, Campo E. Intravascular large B-cell lymphoma. WHO. 2008;252-3.
- De Wolf-Peeters C, Delabie J, Campo E, Jaffe ES, Delsol G. T cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma. WHO. 2008;238-9.
- Said J, Cesarman E. Primary effusion lymphoma. WHO. 2008;260-1.
- Swerdlow SH, Campo E, Seto M, Müller-Hermelink HK. Mantle Cell Lymphoma. WHO. 2008;229-32.

- Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al.; German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); European Mantle Cell Lymphoma Network. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood. 2008;111(2):558-65.
- Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, Skoetz N, Reiser M, Kober T, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2007 May 2;99(9):706-14.
- Dreyling M, Lenz G, Hoster E, Van Hoof A, Gisselbrecht C, Schmits R, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. Blood. 2005 Apr 1;105(7):2677-84.
- Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2012 Aug 9;367(6):520-31.
- Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al.; Study group indolent Lymphomas (Stil.). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 noninferiority trial. Lancet. 2013 Apr 6;381(9873):1203-10.
- Panwalkar AW, Armitage JO. T-cell/NK-cell lymphomas: A review. Cancer Letters. 2006. Epub Ahead.
- Kanavaros P, Lescs MC, Brière J, Divine M, Galateau F, Joab I, et al. Nasal T-cell lymphoma: a clinicopathologic entity associated with peculiar phenotype and with Epstein-Barr virus. Blood. 1993;81(10):2688
- Kim SJ, Kim K, Kim BS, Kim CY, Suh C, Huh J, et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-Cell Lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study. J Clin Oncol. 2009;27(35):6027.
- Yamaguchi M, Suzuki R, Kwong YL, Kim WS, Hasegawa Y, Izutsu K, et al. Phase I study of dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide (SMILE) chemotherapy for advanced-stage, relapsed or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma and leukemia. Cancer Sci. 2008;99(5):1016.
- Gale J, Simmonds PD, Mead GM, Sweetenham JW, Wright DH. Enteropathytype intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. J Clin Oncol. 2000;18(4):795.
- Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, Chasty R, Davies J, Forsyth P, et al. Blood Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. 2010;115(18):3664.
- Rosen ST, Querfeld C. Primary Cutaneous T-cell Lymphomas. Educational Blood. 2006;323-30.
- Petrella T, Bagot M, Willemze R, Beylot-Barry M, Vergier B, Delaunay M, et al. Blastic NK-cell lymphomas (agranular CD4+CD56+ hematodermic neoplasms): a review. Am J Clin Pathol. 2005 May;123(5):662-75.
- Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, Fisogni S, Carluccio P, Mannelli F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. GIMEMA-ALWP (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto, Acute Leukemia Working Party). Haematologica. 2013 Feb;98(2):239-46. Epub 2012 Oct.
- Duarte RF, Canals C, Onida F, Gabriel IH, Arranz R, Arcese W, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol. 2010;28(29):4492.
- Richardson SK, McGinnis KS, Shapiro M, Lehrer MS, Kim EJ, Vittorio CC, et al. Extracorporeal photopheresis and multimodality immunomodulatory therapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J Cutan Med Surg. 2003 Jul;7(4 Suppl):8-12.
- Akilov OE, Grant C, Frye R, Bates S, Piekarz R, Geskin LJ. Low-dose electron beam radiation and romidepsin therapy for symptomatic cutaneous T-cell lymphoma lesions. Br J Dermatol. 2012 Jul;167(1):194-7.
- Abbott RA, Whittaker SJ, Morris SL, Russell-Jones R, Hung T, Bashir SJ, Scarisbrick JJ. Bexarotene therapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome. Br J Dermatol. 2009;160(6):1299.
- Scarisbrick JJ, Child FJ, Clift A, Sabroe R, Whittaker SJ, Spittle M, et al. A trial of fludarabine and cyclophosphamide combination chemotherapy in the treatment of advanced refractory primary cutaneous T-cell lymphoma. Br J Dermatol. 2001 May;144(5):1010-5.
- Duvic M, Talpur R, Wen S, Kurzrock R, David CL, Apisarnthanarax N. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma. 2006;7(1):51.
- Horwitz SM, Kim YH, Foss F, Zain JM, Myskowski PL, Lechowicz MJ, et al. Identification of an active, well-tolerated dose of pralatrexate in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. Blood. 2012;119(18):4115.
- Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, Ortoncelli M, Novelli M, Lisa F, et al. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sézary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. Haematologica. 2007;92(6):784.
- Querfeld C, Rosen ST, Guitart J, Duvic M, Kim YH, Dusza SW, et al. Results of an open-label multicenter phase 2 trial of lenalidomide monotherapy in refractory mycosis fungoides and Sézary syndrome. Blood. 2014;123(8):1159.
- Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of pa-

- tients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group, Blood. 2010;116(18):3418.
- Rodríguez J, Caballero MD, Gutiérrez A, Marín J, Lahuerta JJ, Sureda A, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: the GEL-TAMO experience. Ann Oncol. 2003;14(12):1768.
- Malik SM, Liu K, Qiang X, Sridhara R, Tang S, McGuinn WD Jr, et al. Folotyn (pralatrexate injection) for the treatment of patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: U.S. Food and Drug Administration drug approval summary. Clin Cancer Res. 2010;16(20):4921.
- Jacobsen É. Anaplastic large-cell lymphoma, T-/Null-cell type. Oncologist. 2006;831-40.
- Gascoyne RD, Aoun P, Wu D, Chhanabhai M, Skinnider BF, Greiner TC, et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. Blood. 1999;93(11):3913.
- Deconinck E, Larry T, Foussard C, Gaillard F, Delwail V, Colombat P, et al. Autologous stem cell transplantation for anaplastic large-cell lymphomas: results of a prospective trial. Br J Haematol. 2000;109(4):736.
- Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. N Engl J Med. 2010;363(19):1812.
- Rizzieri DA, Johnson JL, Byrd JC, Lozanski G, Blum KA, Powell BL, et al. Improved efficacy using rituximab and brief duration, high intensity chemotherapy with filgrastim support for Burkitt or aggressive lymphomas: cancer and Leukemia Group B study 10 002. Alliance for Clinical Trials In Oncology (ACTION). Br J Haematol. 2014 Apr;165(1):102-11.

- Yasunaga J-I, Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type I induces adult T-cell leukemia: From a clinical aspects to molecular mechanisms. Cancer Control. 2007;133-140.
- Yoshie O, Fujisawa R, Nakayama T, Harasawa H, Tago H, Izawa D, et al. Frequent expression of CCR4 in adult T-cell leukemia and human T-cell leukemia virus type 1-transformed T cells. Blood. 2002;99(5):1505.
- Jo T, Ishida T, Takemoto S, Suzushima H, Uozumi K, Yamamoto K, et al. Randomized phase II study of mogamulizumab (KW-0761) plus VCAP-AMP-VECP (mLSG15) versus mLSG15 alone for newly diagnosed aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) (Abstract 8506). J Clin Oncol. 2013;31:519s.
- Boletim Epidemiológico Aids e DST Ano II nº 1 até semana epidemiológica 26º dezembro de 2013.
- Mounier N, Spine M, Gabarre J, Raphael M, Rizzardini G, Golfier JB, et al. AIDSrelated non-Hodgkin lymphoma: final analysis of 485 patients treated with riskadapted intensive chemotherapy. Blood. 2006;3832-40.
- Levine AM. Challenges in the management of Burkitt's lymphoma. Clin Lymphoma. 2002;(3)Suppl 1:S19.
- Barta SK, Xue X, Wang D, Tamari R, Lee JY, Mounier N, et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. Blood. 2013 Nov;122(19):3251-62.
- Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, Levine AM, Ramos JC, Ambinder RF, et al.; AIDS Malignancy Consortium Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2010 Apr 15;115(15):3008-16.

Juliana Pereira Ana Luisa Langanke Pedroso Meireles Luis Alberto de Pádua Covas Lage

SUMÁRIO

Introdução, 285

Citometria de fluxo, 285

Histórico, 285

Definição, 286

Anticorpos monoclonais e grupos de diferenciação (CD), 287

Fluorocromos, 287

Sistema óptico, 288

Coleta e armazenamento da amostra, 289

Considerações gerais, 290

Indicações de imunofenotipagem, 290

Diagnóstico e classificação das doenças neoplásicas do tecido

Diagnóstico, classificação e pesquisa de doença residual

mínima das leucemias agudas, 294

Imunofenotipagem nas SMD, 295

Mieloma múltiplo, 296

Avaliação de imunidade celular, 296

Análise do conteúdo de DNA, 296

Imunofenotipagem eritrocitária, 297

Quantificação de células-tronco hematopoéticas, 297

Diagnóstico de sepse, 297

Referências bibliográficas, 297

Introdução

Imunofenotipagem é o estudo do fenótipo celular por meio da identificação de proteínas de superfície, citoplasma ou núcleo utilizando anticorpos (Ac) policionais ou monoclonais específicos dirigidos contra essas proteínas (antígenos). As técnicas de imuno-histoquímica (IH), imunocitoquímica e imunofluorescência por microscopia ou citometria de fluxo (CMF) são as mais utilizadas.

Na técnica de imuno-histoquímica, os antígenos celulares são pesquisados em amostra de tecido fixada em parafina, utilizando-se Ac primário específico, um segundo Ac conjugado a um corante enzimático e um agente ativador da enzima para revelar a reação, com leitura por microscopia óptica.

A técnica de imunocitoquímica é semelhante à IH, porém realizada em células previamente fixadas em lâmina por citocentrifugação.

Na técnica de imunofluorescência, os antígenos são pesquisados utilizando-se Ac conjugado a substância fluorescente (fluorocromo). As reações de imunofluorescência direta (IFD) ou indireta (IFI) podem ser analisadas em microscópio de imunofluorescência ou em citômetro de fluxo (CF). No primeiro método avalia-se menor número de células dispostas em lâmina de vidro após a reação de IFD ou IFI. Entretanto, no CF, maior número de células é analisado em menor tempo e individualmente, bem como pesquisa de coexpressão de diversos antígenos pode ser realizada. O citômetro é o correspondente quantitativo do microscópio de imunofluorescência.

Atualmente, as técnicas de IH e CMF são as mais empregadas. Neste capítulo, é abordada em detalhes a técnica de imunofenotipagem por CMF.

Citometria de fluxo

Histórico

O CF foi desenvolvido para contagem de células sanguíneas, o que se tornou de grande interesse para médicos e pesquisadores a partir de 1930. Com o tempo, os hemocitômetros para contagem de células em microscópio óptico, fornecendo aproximação grosseira do número de células por volume de sangue, tornou-se obsoleto.

Em 1950, o contador tipo Coulter, tendo como princípio a impedância elétrica, substituiu os hemocitômetros em várias aplicações1,2.

Logo depois, a técnica de fluorescência foi combinada à citometria de fluxo com a finalidade de ampliar seu uso, além da simples contagem do número de células. O conteúdo de DNA celular medido por citometria a partir de reativos de fluorescência foi utilizado primeiramente por pesquisadores alemães3.

A separação física de células (cell sorting) foi desenvolvida por Kamentsky na IBM em 1960 por tecnologia de jato de tinta. Esse pesquisador fundou sua própria empresa, a Bio/Physics Systems, e desenvolveu o primeiro citômetro de fluorescência a laser de íon de argônio em 1970, em substituição aos de lâmpada em arco (lâmpada geradora de luz através de um arco elétrico entre dois eletrodos) como fonte de luz primária⁴. Em 1972, Herzenberg criou um novo separador de células com laser argônio, o FACS (fluorescence activated cell sorting)⁵.

No início dos anos 1980 o CF tornou-se popular em função do surgimento da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), caracterizada por redução de linfócitos T auxiliares (CD4)⁶.

Definição

A CMF é um método qualitativo e quantitativo de análise de populações de células e seus constituintes internos como organelas, ácidos nucleicos, enzimas e inclusões, assim como é capaz de mensurar mitose e conteúdo de DNA (DNA-ploidia). São utilizados Ac conjugados a fluorocromos para identificar os parâmetros de interesse. A ligação entre os Ac e seus respectivos antígenos celulares permite identificar que tipo de célula compõe determinada população, quantificando-a. As células analisáveis devem ser viáveis (living cells) e estar em suspensão. À medida que transcorrem em uma corrente de fluido e passam por um orifício estreito, são sequencial e individualmente interceptadas por um feixe de luz advindo de uma fonte primária, geralmente laser, o qual excita o reativo fluorescente (fluorocromo) conjugado ao Ac que se ligou ao antígeno presente na célula.

O CF pode ser configurado para análise qualitativa e quantitativa, assim como para separar fisicamente as células. Na prática clínica laboratorial, usualmente interessa caracterizar e quantificar uma população de células desconhecidas. Para a quantificação calcula-se o número de células ligadas aos fluorocromos. Dessa forma, pode-se criar um banco de dados, obtendo-se uma relação das células de uma população que expressam determinadas proteínas (antígenos), possibilitando a quantificação simultânea de múltiplos parâmetros. Os principais são tamanho, granularidade ou complexidade interna da célula e a intensidade média de fluorescência (IMF) referente à expressão dos antígenos pesquisados.

O CF é um instrumento complexo composto pelos sistemas óptico e eletrônico que recolhem a luz do laser dispersada pela célula e a fluorescência emitida pelos fluorocromos e pelo sistema fluido encarregado de transportar a célula até o ponto de interceptação pelo laser (ponto de interrogação). Qualquer partícula ou célula de 0,2 a 150 mm de tamanho pode ser analisada por CMF. Para tanto, devem estar em suspensão e desprovidas de agregados ou fragmentos teciduais ou celulares.

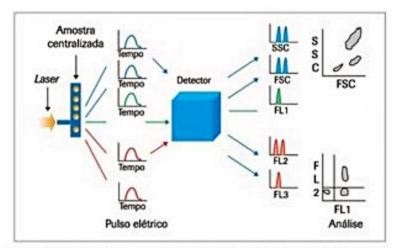
Atualmente, utilizam-se anticorpos monoclonais (AcMo) e menos frequentemente anticorpos policlonais (AcPo) conjugados a fluorocromos dirigidos contra antígenos-alvo localizados na superfície, citoplasma ou núcleo da célula. Fluorocromos que se intercalam entre as bases de DNA são utilizados para análise de DNA.

A escolha dos fluorocromos depende do tipo de CF utilizado. No CF com *laser* de argônio, utilizam-se preferencialmente o isotiocianato de fluoresceína (FITC), a ficoeritrina (PE) e a peridinina clorofila (PerCp). Esses corantes são escolhidos por serem excitados por uma luz de mesmo comprimento de onda (488 nm) e possuírem diferentes comprimentos de onda de emissão. O iodeto de propidium é o principal marcador utilizado no estudo de DNA.

O sistema óptico é composto pela luz primária ou incidente, geralmente *laser* e um conjunto de espelhos e filtros que direcionam a luz refletida para os respectivos detectores. O sistema eletrônico amplia os sinais ópticos e os transformam em sinais eletrônicos que são processados por um programa de computador específico, tornando-os inteligíveis e analisáveis. Ao passarem pelo ponto de interrogação, as células são interceptadas pelo laser, dispersando-o e as moléculas fluorescentes presentes na célula emitem fluorescência. Tanto a luz dispersada quanto a fluorescência são sinais ópticos e serão coletados e conduzidos apropriadamente pelo conjunto de lentes e espelhos para seus respectivos detectores. Nos detectores, os sinais ópticos são transformados em sinais eletrônicos. Todos os dados são armazenados em arquivos sequenciais no computador para posterior análise (Figura 1).

O sistema fluido do CF simula um sistema de foco hidrodinâmico que, ao fluir em direção única e sob pressão contínua, evita a recirculação das células, levando-as em fila única até o ponto de interrogação a uma velocidade de 10 m/s, de forma a serem interceptadas individualmente e uma única vez pelo feixe de *laser*. Após a interceptação da célula pelo *laser* haverá deflexão e dispersão da luz incidente, cuja extensão reflete as propriedades celulares físicas ou intrínsecas de tamanho e complexidade interna. O formato das membranas, o núcleo e o conteúdo de grânulos da célula influenciam a dispersão da luz.

A dispersão frontal (FSC) e lateral (SSC) da luz traduz os dois principais parâmetros de interpretação das características das células que são, respectivamente, o tamanho e a complexidade interna, ambos independentes da emissão de fluorescência. A dispersão frontal da luz é pro-



■ Figura 1. Caminho dos sinais da luz dispersada e emitida, então convertidos em pulso elétrico e processados pelo computador.
Fonte: adaptado de Introduction to flow cytometry: a learning guide from BD'.

porcional à área da superfície ou tamanho da célula, resultando das curvaturas das ondas formadas quando a luz incidente atravessa a célula. O conjunto de ondas é então direcionado para um detector (fotodiodo) situado no mesmo eixo do laser (zero grau). A dispersão lateral da luz é proporcional à granularidade ou complexidade interna da célula. É formada pelo conjunto de ondas resultantes da refração e reflexão da luz incidente ao passar pela partícula. As ondas são coletadas por lentes a 90º do laser e então redirecionadas para o detector SSC (Figura 2).

Construindo-se um gráfico bidimensional com os parâmetros de FSC vs. SSC é possível diferenciar diferentes subtipos de células dentro de uma população heterogênea como SP ou medula óssea (MO). Dentro da população de leucócitos do SP, observa-se um subgrupo de células grandes e muito granulares que correspondem aos neutrófilos, de células pequenas e agranulares (linfócitos) e outro subgrupo de tamanho e granularidade intermediários (monócitos) (Figura 3)⁷.

Anticorpos monoclonais e grupos de diferenciação (CD)

Os AcMO foram desenvolvidos por Kohler e Milstein em 1975, utilizando um modelo de hibridoma em ensaio animal em camundongos capaz de produzir quantidades ilimitadas de Ac. Nesse modelo, injetou-se um antígeno específico de interesse em camundongo para estimular os linfócitos B. Posteriormente, retiraram-se os linfócitos B especificamente estimulados do baço do animal, colocando-os em uma suspensão contendo células de mieloma de camundongo deficientes em hipoxantina guanina fosforibosil transferase. A adição subsequente de polietilenoglicol à suspensão induziu a fusão dos linfócitos B com as células de mieloma. Nas condições da cultura, apenas as células que se fundiram sobreviveram e produziram AcMo específico contra o antígeno inicialmente inoculado (Figura 4)8. Ao contrário dos Ac policionais, os AcMo são homogêneos, de afinidade previsível e podem

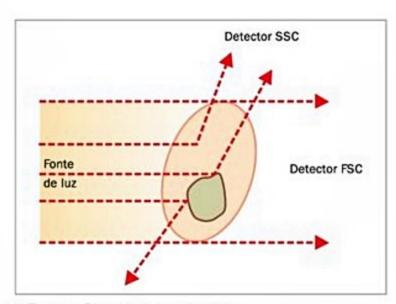


Figura 2. Dispersão de luz pela célula.
Fonte: adaptado de Introduction to flow cytometry: a learning guide from BD*.

ser produzidos em larga escala. Com o tempo surgiram vários AcMo para o mesmo antígeno, sendo necessária a criação de um sistema de *cluster designation* (CD) para agrupá-los.

Fluorocromos

Idealmente os Ac utilizados em CMF devem estar conjugados a fluorocromo composto por molécula orgânica pequena e estável por longo tempo.

Uma substância fluorescente emite comprimento de onda superior à luz incidente, mas de menor energia. Quando o fluorocromo é excitado pela luz incidente, seu elétron ganha energia e rapidamente emite esse excesso de energia em forma de fóton de luz e retorna ao estado de repouso. Essa transição energética é denominada fluorescência. Cada composto fluorescente possui um espectro de excitação e de emissão de luz. O laser de íon argônio é o mais comumente utilizado em CMF, por possuir

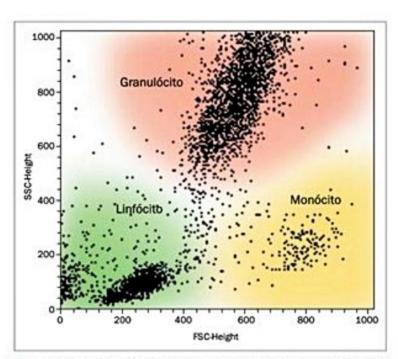
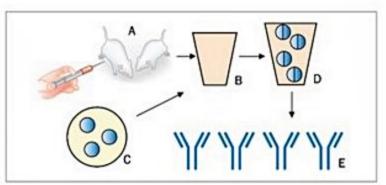


Figura 3. Discriminação de subpopulações em SP normal de acordo com FSC e SSC.

SSC-Height: side scatter height, FSC-Height: forward scatter height.



■ Figura 4. (A) Camundongos são inoculados com o antígeno de interesse. (B) Os linfócitos B (LB) produtores de anticorpos são retirados do baço do animal. (C) Células de MM. (D) Os LB se fundem com as células de MM (hibridoma). (E) AcMo são produzidos a partir do hibridoma e purificados para uso.

comprimento de onda de emissão de 488 nm, o qual excita a maioria dos fluorocromos. Como referido anteriormente, os fluorocromos mais usados, FITC e PE, são excitados por um feixe de luz de 488 nm, porém possuem diferentes espectros de emissão (FITC = 530 nm = e PE = 570 nm). Dessa forma, seus sinais ópticos são obtidos em diferentes detectores e, portanto, facilmente individualizados. A quantidade de sinal fluorescente emitido é proporcional ao número de moléculas de fluorocromo da partícula e é utilizada para o cálculo da IMF do antígeno.

Alguns fluorocromos estão conjugados a outro fluorocromo: são os fluorocromos tandem (CyPE). A escolha do fluorocromo depende de qual antígeno ou epítopo se quer identificar. A identificação de antígeno de fraca expressão deve ser feita utilizando Ac conjugado a fluorocromo de forte brilho como o PE, Cy5PE ou APC. Em geral, emprega-se painel com diferentes AcMo fluorocromo conjugados para distinguir subgrupos celulares dentro de uma população (Figura 5)⁷.

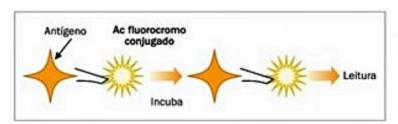


Figura 5. Representação de uma reação de IFD demonstrando a ligação do AcMo fluorocromo conjugado ao epítopo específico.

Sistema óptico

O sistema óptico é formado pelos componentes de excitação e coletor. O primeiro consiste de uma fonte de luz (laser) e lentes que formatam e direcionam o foco do feixe de laser. Os coletores compreendem lentes que captam os sinais ópticos resultantes da interação entre feixe de laser e célula, espelhos e filtros que direcionam os comprimentos de onda específicos da luz coletada para os respectivos detectores⁷.

Filtros ópticos

Quando a célula é interceptada pelo feixe de luz, a luz dispersa em ângulos maiores é direcionada para o tubo fotomultiplicador (PMT) SSC e as ondas de fluorescência são emitidas para os respectivos PMT, de acordo com seu respectivo comprimento de onda. A luz dispersa em ângulos menores vai para o coletor de fotodiodo (FSC). Todo esse direcionamento é feito por um caminho óptico composto de espelhos e filtros.

Os PMT são usados para detectar sinais fracos de fluorescência e construídos para receberem comprimentos de onda específicos. A especificidade é otimizada colocando-se um filtro específico bandpass (BP), permitindo a passagem de uma estreita faixa de comprimento de onda, em frente ao PMT. Assim, o filtro disposto imedia-

tamente antes e em frente ao detector de FITC só permite a passagem de luz de comprimento de onda de 530 ± 15 nm (515 nm a 545 nm).

Em todo o caminho óptico existem filtros shortpass (SP), que permitem a passagem de comprimentos de onda igual ou inferior ao especificado, e os longpass (LP), para a passagem de comprimentos de onda igual ou superior ao especificado. Os filtros dicroicos direcionam diferentes comprimentos de onda para caminhos distintos (Figura 6)⁷.

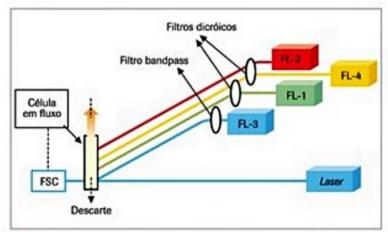


Figura 6. Representação do caminho óptico da luz emitida.
Fonte: adaptado de Introduction to flow cytometry: a learning guide from BD².

Detecção dos sinais ópticos

Os sinais ópticos (comprimento de onda [nm]) são convertidos em sinais eletrônicos (energia elétrica [volts]) pelos fotodetectores e alocados em determinado número de canal em citogramas na forma de *dot plot* ou histograma.

O início do pulso elétrico (volts) começa no momento em que a célula é atingida pelo feixe de luz do *laser*,
quando se inicia também a dispersão da luz e emissão de
fluorescência. No fotodiodo ou no PMT, os sinais ópticos ou fótons são convertidos em elétrons e multiplicados, originando intensa corrente elétrica. Essa corrente
viaja pelo amplificador e se converte em pulso elétrico. O
ápice do pulso elétrico ocorre quando a célula se posiciona no centro do feixe do *laser*, momento em que se atinge também a máxima quantidade de dispersão de luz e
de emissão de fluorescência.

Finalmente, o pulso elétrico é transformado em valores digitais por um conversor analógico-digital. O número digital é transferido para o computador. Na tela do computador a dispersão da luz da célula e a fluorescência emitida são visualizadas em citogramas ou histogramas (Figura 7)⁷.

No gráfico do tipo citograma podem ser avaliados dois parâmetros simultâneos como FSC vs. SSC, SSC vs. FL-1 ou FL-2 ou FL-1 vs. FL-2. Por convenção em CF com íon argônio em FL-1 detecta-se FITC, em FL-2 PE e em FL-3 PercP ou PE-C5 e nos CF com dois laser (argônio e HeNe), detecta-se em FL-4, a aloficocianina (APC).

Nos gráficos com parâmetros de fluorescência, a posição de cada evento ou célula é denominada de canal e

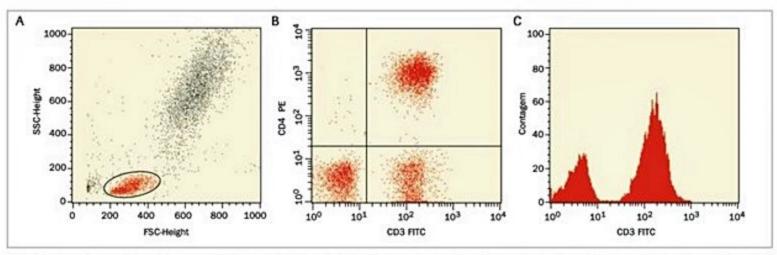


Figura 7. Tipos de representação gráfica dos eventos em citometria de fluxo. (A) Citograma de FSC versus SSC. (B) Citograma em dot plot de FL1 (CD3) versus FL2 (CD4). (C) Histograma com FL1 (CD3) versus número de células (eixo y).
SSC-Height: side scatter height, FSC-Height: forward scatter height.

é diretamente proporcional à IMF emitida. Portanto, células com mesma IMF são alocadas no mesmo canal. Células com maior IMF (brilho) colocam-se em canais situados à direita e de menor IMF, à esquerda.

A expressão de antígenos de um subgrupo de células pode ser avaliada isolando-a, usando recursos do programa explicado na sequência. Em um citograma de FSC vs. SSC de amostra de SP consegue-se isolar os linfócitos que são pequenos e possuem baixo SSC, fazendo-se um gate nessa região. O mesmo pode ser feito para a região de granulócitos ou de monócitos. Nos casos de amostras contendo populações anormais, elas podem ser delimitadas por morfometria.

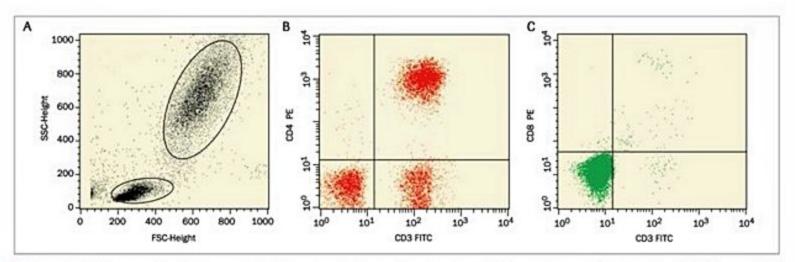
Depois de delimitada a região, esta receberá um número de acordo com sua sequência de criação (R1, R2, R3...). Posteriormente, em outro citograma contendo parâmetros de fluorescência de FL-1 vs. FL-2 dessa região, procede-se à análise da expressão dos marcadores da população de interesse (Figura 8).

Em geral, o primeiro gráfico refere-se ao tubo 1 (controle), no qual foram adicionadas ao tubo células de interesse e mínima concentração de anticorpo isotípico, e traduz a autofluorescência celular. Nesse gráfico são colocados dois traços retilíneos (vertical e horizontal) que se cruzam em torno do canal 10¹, delimitando as células negativas ou autofluorescentes no quadrante inferior esquerdo. Outros três quadrantes (superior esquerdo, inferior direito e superior direito) são obtidos. Consideram-se positivos antígenos expressos em mais de 20% das células, exceto para MPO (10%) e Zap70 (20 a 30%).

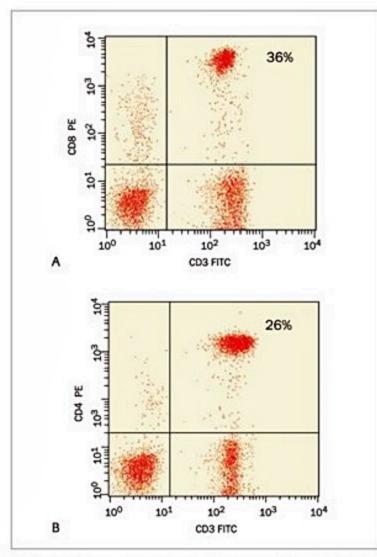
Na Figura 9, está exemplificado um citograma do tipo dot plot de CD3/FITC (FL-1) vs. CD4/PE (FL-2), observam-se no quadrante superior esquerdo (QSE) eventos CD4+/CD3-, no quadrante inferior direito (QID), eventos CD3+/CD4-. No quadrante superior direito (QSD), evento duplo positivo para CD4+ e CD3+ (Figura 9)⁷.

Coleta e armazenamento da amostra

Amostras de SP e MO devem ser coletadas em meio contendo EDTA ou heparina. No momento da coleta, devem ser efetuados esfregaços a serem enviados com a



■ Figura 8. Gráficos em dot plot de amostra de SP representando a análise de subpopulações por demarcação de regiões. (A) FSC versus SSC com R1 população de linfócitos e R2 população de granulócitos. (B) FL1 (CD3) versus FL2 (CD4) de R1, QSD células CD3+/CD4+ e QID células CD3+/CD4-. (C) FL1 (CD3) versus FL2 (CD4) de R2 evidencia que as células desta região não expressam os antígenos CD3 ou CD4. SSC-Height: side scatter height, FSC-Height: forward scatter height.



■ Figura 9. Citogramas em dot plot de amostra de SP. (A) FL1 (CD3) versus FL2 (CD4), no QSE, células CD3-/CD4-; no QSE, células CD3-/CD4+; no QSD, células CD3+/CD4+; e no QID, células CD3+/C4-. (B) FL1 (CD3) versus FL2 (CD8); no QSE, células CD3-/CD8-; no QSE, células CD3-/CD8+; no QSD, células CD3+/CB+; e no QID, células CD3+/C8-.

amostra para análise morfológica. Líquido cefalorraquidiano, ascítico ou pleural não necessitam de anticoagulante. Tecidos sólidos também podem ser processados.

As amostras devem ser processadas dentro de 24 horas da coleta, devendo ser conservadas ou transportadas à temperatura ambiente. Casos suspeitos de linfoma de Burkitt e líquidos cavitários devem ser processados mais rapidamente por conta do menor tempo de viabilidade celular.

Considerações gerais

Os resultados devem ser interpretados dentro do contexto clínico e de morfologia, particularmente em amostras contendo população de célula normal e neoplásica. É importante conhecer o padrão normal de expressão dos antígenos e o grau de especificidade de cada anticorpo para sua respectiva linhagem.

Quando disponível, recomenda-se uso de AcMo conjugados. Não há consenso de cut-off point para considerar a amostra positiva para determinado marcador, mas em geral utiliza-se o critério de 20% em leucemias agudas e de 30% para doenças linfoproliferativas crônicas. Embora arbitrários, os valores têm sido usados por muitos grupos.

Indicações de imunofenotipagem

Várias são as aplicações práticas da CMF, sendo a mais importante delas no diagnóstico e classificação das doenças onco-hematológicas (Quadro 1).

Área	Aplicação clínica	Características analisadas
munologia	HLA-B27 Rejeição de transplante Estudos de imunodeficiência	HLA-B27 CD3 CD4, CD8
Oncologia	Conteúdo DNA e fase S Tumor Marcadores de proliferação tumoral	IDNA Ki67, PCNA
lematologia	Fenotipagem de leucemias e linfomas	Antígenos leucocitários
	Identificação de subgrupos de prognóstico	TdT, MPO,
	Quantificação de células progenitoras	CD34
	Diagnóstico de mastocitose	CD25, CD69
	Contagem de reticulócitos	RNA
	Doenças autoimunes e aloimunes Trombocitopenia autoimune Ac antineutrófilos Complexos imunes Quantificação Hemorragia maternofetal	Ac antiplaquetários IgG Complemento, IgG Hb F, Antígeno D
lemoterapia	Imunematologia Contaminação de hemocomponentes com leucócitos	Antígenos eritrocitários FSC, SSC e antígenos leucocitários
Doenças genéticas	Hemoglobinúria paroxística noturna Deficiência de adesão leucocitária	CD55, CD59 Complexo CD11/ CD18
Microbiologia dimentar, clínica		
Biotecnologia		
Micoplasmologia		
nfectologia	Diagnóstico precoce de sepse	Expressão de CD64 em neutrófilo

Diagnóstico e classificação das doenças neoplásicas do tecido linfoide

Linfocitose persistente acima de 4.000/mm³ ou presença de células linfoides anômalas (não atípicos/virócitos) com qualquer número de linfócito constituem indicação precisa para realização de imunofenotipagem por citometria de fluxo.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou os tumores do tecido linfoide de acordo com o grau de maturação imunológica celular em precursores ou imaturos, definidos pela presença de um marcador de célula precursora CD34 e/ou TdT e maduras ou periféricas na ausência de ambos. Podem ser de origem B, T ou NK (natural killer). Essa diferenciação é feita associando-se com análise morfológica, imunofenotípica e genética, bem como avaliação das características clínicas.

Nessas neoplasias, postula-se haver uma célula de origem, representando o estágio de diferenciação da célula tumoral detectada no tecido comprometido e não a célula onde inicialmente ocorreu o evento transformador neoplásico. A nomenclatura de cada doença reflete a melhor estimativa da linhagem e do estágio de diferenciação da célula comprometida.

Por outro lado, o grupo franco-américo-britânico (FAB) subdivide as doenças linfoproliferativas crônicas (DLPC) em leucemias primárias e LNH em fase circulante, permitindo melhor compreensão didática dessas neoplasias^{9,10}.

As leucemias primárias B são representadas pela leucemia linfocítica crônica (LLC), leucemia prolinfocítica B (LPL-B), leucemia de célula plasmática (LCP) e tricoleucemia e sua variante. Dentro da linhagem T estão as leucemias de linfócito grande granular T/NK, prolinfocítica T (LPL-T) e sua variante de pequenas células.

Os LNH B em fase circulante ou que infiltram precocemente o sangue periférico são o linfoma folicular (LF), linfoma da zona marginal esplênica (LZME), linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenström (LLP/ MW) e o de células do manto (LCM). O linfoma de grandes células B (LDGCB) também infiltra o SP, mas em apenas 5% dos casos.

Recentemente foi descrita a linfocitose B de significado indeterminado e a linfocitose B policional, que também serão abordadas por fazerem diagnóstico diferencial com DLPC.

Os principais LNH T em fase circulante são a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL), causada pelo vírus linfotrópico T humano (HTLV-1), a síndrome de Sézary (SS) e o LNH T periférico sem outras especificações.

A caracterização de monoclonalidade B é relativamente simples por CMF. Basta demonstrar a restrição de uma das cadeias leves de Ig kappa (k) ou lambda (l) em membrana (m) ou em citoplasma (cy) dos linfócitos B suspeitos.

No SP há 65 a 80% de linfócitos T maduros, 2 a 20% de linfócitos B maduros e 3 a 15% de células NK. Nas DLPC-B, o primeiro fato observável é a mudança na relação T/B. Assim, o painel de triagem para DLPC deve conter Ac contra antígenos B (CD19 e/ou CD20 e/ou CD22) e T (CD3).

Após a triagem, se houver aumento da proporção de células B, amplia-se o painel com outros Ac para diferenciar os subtipos de DLPC-B (CD23, FMC7, CD5, CD11c, CD103, kappa e lambda).

Se houver aumento de células T, o painel é ampliado com marcadores T (CD2, CD5, CD7, CD25, CD4, CD8, TCR) e NK (CD16, CD56 e CD57). Ao contrário da definição de clonalidade B, a determinação da clonalidade T por CMF é complexa e difícil. A maior parte das linfocitoses reativas são de linfócitos T. Portanto, deve-se procurar por expressão antigênica aberrante como perda parcial ou total de algum antígeno T. Os que mais se alteram são os antígenos CD3, CD5 e CD7, assim como o assincronismo e a expressão inapropriada de antígenos.

Doenças linfoproliferativas crônicas B Leucemias primárias da linhagem B

Leucemia linfocítica crônica

Há linfocitose B clonal superior a 5.000/mm³, com células neoplásicas pequenas, de alta relação N/C, cromatina condensada em blocos, membrana nuclear regular, nucléolo pouco evidente e citoplasma pálido. Expressam antígenos B (CD19, CD20^{dim} e CD22^{dim}, sIg^{dim}), CD23+, CD5+, FMC7-, CD10-. Os antígenos CD38+ e/ou Zap70+ associam-se a prognóstico (Figura 10)⁹⁻¹¹.

Tricoleucemia

Em geral, há pancitopenia (anemia, leucopenia e plaquetopenia). As células neoplásicas são grandes, média relação N/C, cromatina pouco densa, sem nucléolo, citoplasma agranular, pálido e membrana citoplasmática mal delimitada com longas projeções. Expressam antígenos B (CD20^{bright}, CD19, CD22^{bright}, CD79b e sIg^{bright}), CD25+, CD11c^{bright}, CD103+, CD10- e CD5- (Figura 11)^{9,10,12}.

A tricoleucemia variante apresenta leucocitose e morfologia distinta, as células são grandes, relação N/C média, cromatina densa, nucléolo evidente, citoplasma pouco basófilo e membrana citoplasmática indefinida, mas com projeções não tão longas, de fenótipo B, CD25-(Figura 11)9,10,12.

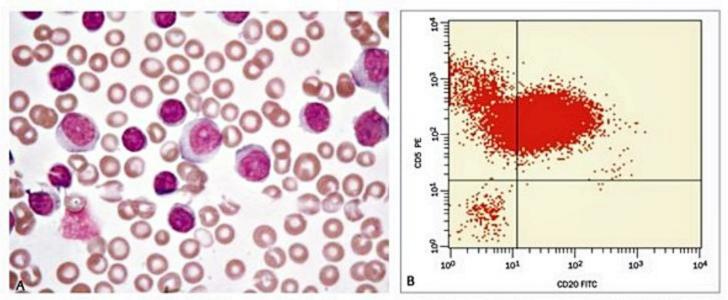
Leucemia prolinfocítica B

Em geral, há leucocitose superior a 100.000/m³ e pelo menos 55% de prolinfócitos B (CD19, CD20, CD22, sIg), FMC7+, CD5- e CD23- (Figura 12)9,10.

Linfoma não Hodgkin de células B em fase circulante

Linfoma de células do manto

Cerca de 75% infiltram o SP, com leucocitose moderada. As células linfoides são de tamanho médio, relação N/C variável, cromatina densa, clivadas, nucléolo pouco visível e periférico, da linhagem B (CD19, CD20^{bright}, CD22, sIg^{bright}, CD79b^{bright}), CD5+, ciclina D1+, CD10- e CD23-(Figura 12)^{9,10}. Habitualmente existe perda de expressão do antígeno CD200 e a negatividade desse antígeno apresenta alto valor discriminatório entre linfoma de células do manto e outras doenças linfoproliferativas B, nas quais é comum positividade para esse marcador.



■ Figura 10. (A) Esfregaço de SP de LLC atípica corado por Leishman e aumento de 40 vezes. (B) citograma em dot plot de LLC demonstrando que as células coexpressam os antígenos CD20 (FL1) e CD5 (FL2).

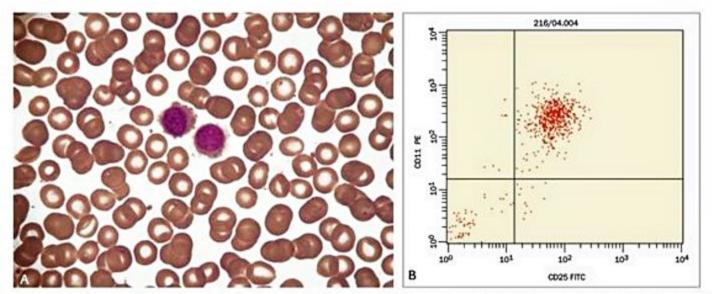


Figura 11. (A) Esfregaço de SP tricoleucemia corado por Leishman e aumento de 40 vezes. (B) citograma em dot plot com CD25+/CD11c^{tright}.

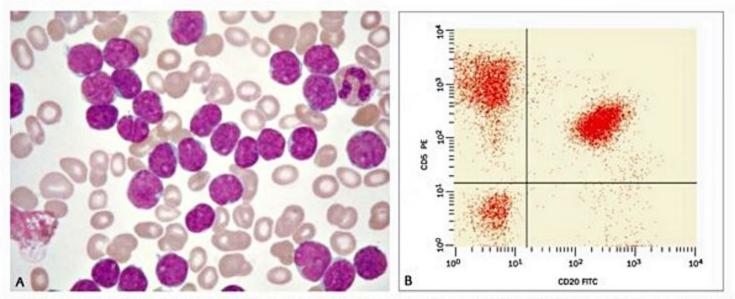


Figura 12. (A) Esfregaço de SP LCM corado por Leishman e aumento de 40 vezes. (B) Citograma em dot plot demonstra CD20bright/CD5+.

Linfoma linfoplasmocítico

A leucocitose é leve, com células pequenas, média relação N/C, núcleo pouco excêntrico (plasmocitoide), cromatina condensada, membrana nuclear regular, sem nucléolo e citoplasma basófilo, de fenótipo B (CD19, CD20, CD22), CD38+, CD5-, CD23- e CD10-.¹³

Linfoma da zona marginal esplênica

O número de leucócitos varia de 3 a 50.000/mm³, com células linfoides maiores do que os da LLC, núcleo redondo ou oval, cromatina condensada, nucléolo pequeno e distinto em 50% dos casos, citoplasma com basofilia moderada e microvilos nos polos (variante com linfócitos vilosos). Expressam os antígenos B (C19, CD20^{bright}, CD22^{bright}, CD79b^{bright}), FMC7+, CD5-, CD10-, CD23- e CD38-. Pode haver pico monoclonal sérico^{9,10}.

Linfoma folicular

Ao diagnóstico 35% dos casos infiltram a MO e 15% o SP. A linfocitose em geral é inferior a 30.000/mm³, com células linfoides pequenas (< LLC), cromatina homogeneamente condensada, membrana nuclear com fenda angular, sem nucléolo e citoplasma escasso. Apresentam fenótipo B (CD19, CD20, CD22, CD79b, sIg^{bright}), CD5-, CD10+, CD23+/- (Figura 13)^{9,10}.

Linfocitose B policional

É rara e benigna, podendo estar associada a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) e indivíduos HLA-DR7, ocorrendo preferencialmente no sexo feminino. A leucocitose é leve, à custa de linfócitos B maduros, binucleados e policlonais. Pode apresentar ao cariótipo com iso 3q.

Síndrome linfoproliferativa crônica B de significado indeterminado

Essa doença foi recentemente descrita e definida pela presença de população linfoide B circulante com relação kappa/lambda superior a 3:1 ou inferior a 0,3: 1, ou mais de 25% dos linfócitos B sem ou com fraca expressão de sIg. Essas anormalidades devem persistir por 3 meses. Deve-se excluir pacientes com linfadenomegalia, esplenomegalia, doença infecciosa ou autoimune, linfocitose acima de 5.000/mm³.

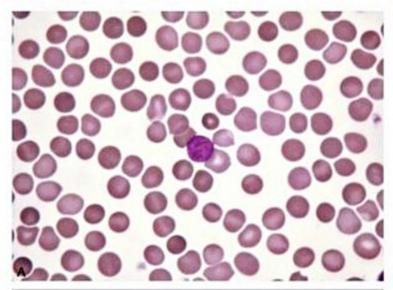
Doença linfoproliferativa crônica T (DLPC-T) Linfoma não Hodgkin de células T em fase circulante

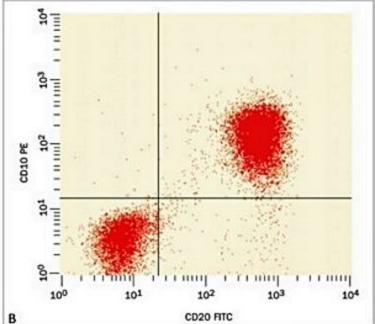
Leucemia/linfoma de célula T do adulto (ATL)

A forma aguda apresenta leucocitose, com células de tamanhos médio e grande, baixa relação N/C, cromatina difusa e pouco densa, núcleo multilobulado (flower), algumas com nucléolo e citoplasma intensamente basofilico. O fenotípico é T maduro (CD34-, TdT-), CD3^{dim}, CD2+, CD5+, CD25+, CD7-. Em geral, são CD4+/CD8-, mas podem ser CD4+/CD8+, CD4-/CD8+ ou CD4-/CD8- (Figura 14)^{9,10}.

Síndrome de Sézary

É definida por eritrodermia difusa e mais de 5% de células de Sézary (tamanho pequeno a médio, núcleo con-





■ Figura 13. (A) Esfregaço de SP de LF corado por Leishman e aumento de 40 vezes. (B) Citograma em dot plot demonstra CD20^{bright}/CD10+.

voluto ou cerebriforme, citoplasma moderadamente basófilo com ou sem vacúolo) circulantes, da linhagem T (CD3+, CD2+, CD5+, CD4+) e variável expressão de CD7 e CD25^{9,10}. Achado fenotípico habitual é representado por perda de expressão do antígeno CD26.

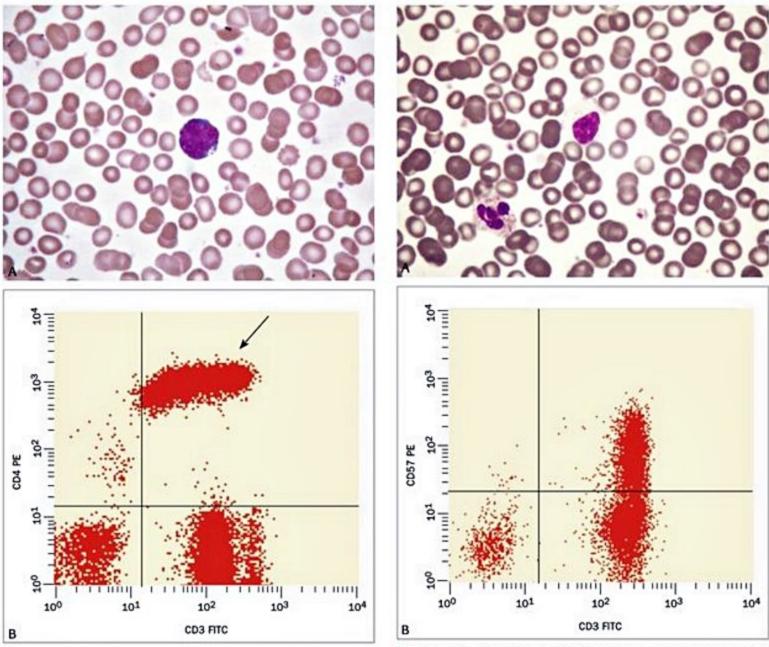
Leucemias T primárias

Leucemia prolinfocítica T

Em geral há leucocitose acima de 100.000/mm³, esplenomegalia de grande monta e mais de 55% de prolinfócitos pequenos e com protrusões na membrana citoplasmática nos raros casos de LPL-T variante. O fenótipo é pós-tímico (CD34-, CD1a-, TdT-), CD3+, CD2+, CD7+ e a variável expressão de CD59,10. Frequentemente são CD4+/CD8-.

Leucemia de linfócito grande granular T/NK

No SP normal os linfócitos grandes granulares (LGG) representam 10 a 15% dos mononucleares, predominando os NK (CD3-) em relação aos T (CD3+).



■ Figura 14. (A) Esfregaço de SP de ATL corado por Leishman em aumento de 40 vezes. (B) Citograma em dot plot de PLL demonstrando duas populações de CD3 (CD3^{dem} e CD3^{trigem}). A população CD3^{dem}/CD4+ (seta) identifica as células neoplásicas.

■ Figura 15. (A) Esfregaço de SP de T-LGL corado por Leishman e aumento de 40 vezes. (B) Citograma em dot plot de PLL demonstrando CD3+/CD57+.

A linfocitose varia de 2 a 20.000/mm³ (mediana de 4.000 mm³), com células de tamanho médio, baixa relação N/C, cromatina condensada, nucléolo raro, citoplasma abundante granular. Expressa os antígenos T CD3, TCR (alfa-beta > gama-delta) e um antígeno NK associado (CD16, CD56 e CD57), em geral CD57. A maioria expressa o antígeno T CD8, porém fenótipos menos comuns como duplo negativo CD4-/CD8-, duplo positivo CD4+/CD8+ ou CD4+ podem ocorrer. Cerca de 50% dos casos são CD7- (Figura 15).

Na leucemia de células NK, as células não expressam CD3 nem TCR, pode haver expressão de CD8, CD2 e um ou mais marcadores NK associados CD16, CD56 e CD57 e perda de CD5 e CD7.

O maior desafio da investigação da linfocitose grande granular é diferenciar as malignas das reativas. A pesquisa de clonalidade T por biologia molecular é muitas vezes necessária. Caso essa técnica não esteja disponível, deve-se afastar causas reacionais e acompanhar o paciente para verificar a persistência da linfocitose de linfócitos grandes granulares por pelo menos 6 meses. As principais causas benignas são as infecções virais EBV e HIV, após esplenectomia e transplantes^{14,15}.

Diagnóstico, classificação e pesquisa de doença residual mínima das leucemias agudas

A CMF deve ser incluída como exame de avaliação diagnóstica para LA e não apenas complementar. Estudo retrospectivo com 686 casos de LA demonstrou que a imunofenotipagem foi essencial para definir e corrigir a linhagem em 5 e 2%, respectivamente. É imprescindível para diagnóstico das LMA minimamente diferenciadas (M0), eritroleucemia (M6), megacarioblástica (M7), bifenotípi-

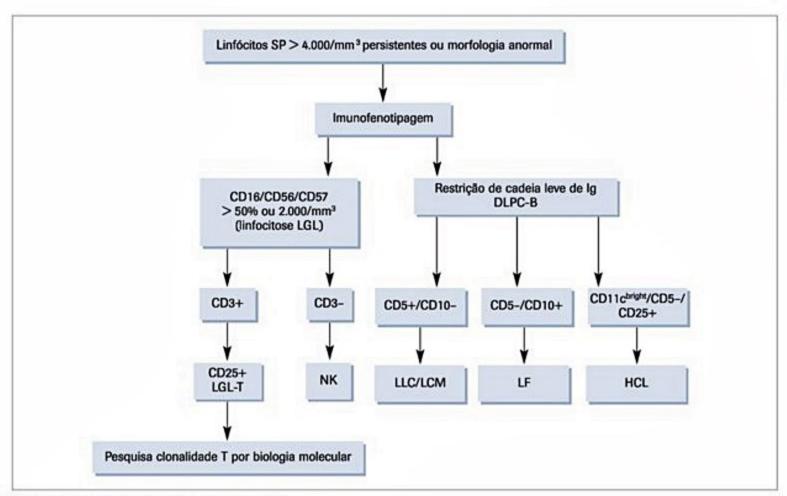


Figura 16. Investigação de linfocitose em adulto.

ca e indiferenciada, na subclassificação das LLA em T ou B e deve-se identificar expressão inapropriada de antígenos.

Os antígenos mieloides CD13 e CD33 estão presentes em 76 e 86% das LMA, respectivamente, e a mieloperoxidase em 70% dos casos. Cem por cento das LMA M4 (mielomonocítica) e LMA M5 (monocítica) expressam CD33. Nas LLA B, a expressão de CD13 e de CD33 é de cerca de 9%, em apenas 3% há dupla expressão de ambos CD13 e CD33. Nas LLA T a presença de marcador mieloide é menos frequente.

A expressão de CD14 indica origem monocítica, geralmente ocorre em 53% das LMA M4/M5. Raramente ocorre em LMA M1/M2 e nunca na LMA M3. O antígeno CD64 é expresso em células da linhagem monocítica, podendo ser encontrado em 58% das LMA M4/M5 e 17% das LMA M1/M2. Apenas 15% das LMA são CD15+.

Os marcadores associados à linhagem megacariocítica CD41, CD42b e CD61 são expressos nas LMA M7. O antígeno NK associado CD56 ocorre em 25% das LMA, principalmente M4/M5.

Em geral, os antígenos precursores CD34 e HLA-DR podem ser encontrados em todas as LMA, porém em menor frequência no subtipo M3.

Leucemia mieloide aguda com alteração citogenética recorrente t(8;21) habitualmente é acompanhada de expressão aberrante de CD19, já leucemia promielocítica aguda pode ser associada à expressão de CD2 (variante hipogranular) e quando CD56 é hiperexpresso parece estar associada a prognóstico adverso. Nos portadores de LMA M4 variante eosinofilica, associada às alterações citogenéticas recorrentes inv(16) ou t(16;16) a expressão aberrante dos antígenos T relacionados CD2 e CD7 é frequente. Nas LMA com diferenciação monocítica (LMA M4 e M5) coexpressão aberrante do marcador linfoide B relacionado CD22 pode ser encontrada em parcela considerável dos casos.

Para definir a linhagem linfoide B nas LLA, são necessários pelo menos dois marcadores pan B CD19, CD22 ou CD79a. Os antígenos CD10 e CD20 ocorrem em 89 e 24% dos casos, respectivamente, e o CD10 encontrado em até 25% das LLA T.

Para definir LLA T é necessário haver CD3 em membrana ou citoplasma. A expressão de outros antígenos T (CD7, CD2, CD5, CD4, CD8) é variável.

A expressão de antígenos linfoides em LMA é mais frequente do que a de antígenos mieloides em LLA. O marcador linfoide B mais promíscuo é o CD19 e o linfoide T é o CD7, expresso em 44% das LMA.

A expressão do marcador de célula precursora ou imatura TdT está presente em torno de 95 a 97% das LLA T e B, respectivamente. Sua ausência é infrequente, mas não exclui LLA. A presença de TdT em LMA é pouco frequente e ocorre principalmente nas LMA M1/M2¹⁶.

Imunofenotipagem nas SMD

O diagnóstico e a classificação das SMD são baseados em dados morfológicos do SP e MO e citogenética. Porém, estudos recentes têm destacado a imunofenotipagem como útil no diagnóstico e manuseio dos pacientes.

Nesses pacientes, observa-se perda importante de complexidade interna na população de granulócitos (baixo SSC, representando neutrófilos hipogranulares) e aumento do número de células precursoras CD34+. Atraso maturativo dos precursores granulocíticos pode ser evidenciado a partir das curvas de maturação CD11b/CD13 e CD15/CD16. Expressão inapropriada de antígenos pode ser caracterizada em diversas linhagens incluindo expressão de CD2 e hiperexpressão de CD56 em monócitos, perda de expressão de CD71 e CD235 em precursores eritroides. Precursores granulocíticos podem perder expressão do antígeno CD10, bem como hiperexpressar marcadores como CD36 e CD117. Embora não seja considerado exame necessário para estabelecer o diagnóstico de SMD, apresenta papel importante no auxílio de caracterização dessas entidades, particularmente em casos com baixa contagem de blastos e sem alterações clonogênicas cariotípicas.

Mieloma múltiplo

Embora os critérios diagnósticos de MM não incluam a CMF, a avaliação do índice de DNA (IDNA) e do ciclo celular contribui para a avaliação do prognóstico, para diferenciar gamopatia de significado indeterminado de MM e para monitorar a terapêutica.

Avaliação de imunidade celular

A quantificação de linfócitos T CD4 para classificar e monitorar pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) é a principal aplicação da CMF no laboratório clínico.

O HIV penetra nos linfócitos T-helper/auxiliares via antígeno CD4, levando à destruição desses linfócitos, reduzindo-os no sangue periférico. Concomitantemente à progressão de doença, os linfócitos T CD4 diminuem mais em valores relativos e absolutos. Portanto, o número absoluto de linfócitos T CD4 no SP é importante parâmetro de monitoramento de prognóstico, estadiamento, progressão de doença e resposta terapêutica em indivíduos infectados. A carga viral quantitativa por biologia molecular é um exame complementar para o monitoramento clínico e em geral correlaciona-se inversamente com o número de linfócitos T CD4 circulantes. Entretanto, a contagem de linfócitos T CD4 avalia diretamente o estado imunológico do paciente e não a quantidade de vírus. Ambas, carga viral e contagem de CD4, permanecem como exames essenciais na condução de portadores do HIV. Para valores de referência, consulte a Tabela 1.

A quantificação de CD3 é utilizada no monitoramento de rejeição de transplantes de órgãos sólidos¹⁷.

O diagnóstico da deficiência de proteína de adesão leucocitária CD11/CD18 pode ser confirmado caracterizando-se a ausência ou redução das glicoproteínas de superfície CD11/CD18 por CMF¹⁸.

A presença do antígeno HLA-B27, contribui para o diagnóstico de espondilite anquilosante, observado em 80 a 98% dos casos.

Tabela 1	. Valores de referência em S	SP de linfócitos T CD4 e T CD8
	% min-max (mediana)	mm³ min-max (mediana)
CD3	949-3184	949-3184 (1544)
CD4	30-55 (75)	548-1724 (872)
CD8	19-46 (31)	330-1460 (545)
CD4/CD8	0,6-2,8	

Análise do conteúdo de DNA

Indicada para quantificar o conteúdo de DNA e a taxa de proliferação tumoral, identificando-se ganhos ou perdas grosseiras de DNA da célula neoplásica. Pode ser utilizada no auxílio ao diagnóstico e para determinação de prognóstico em várias neoplasias.

A ploidia das células tumorais é definida pela quantidade média de DNA do compartimento G0/G1 da população neoplásica em relação à quantidade normal de controle. O IDNA deriva de uma equação em que se divide a quantidade de DNA no pico G0/G1 das células-teste pela quantidade do pico G0/G1 das células de referência.

Por convenção, um IDNA igual a 1 representa uma quantidade de DNA diploide na fase G0/G1 de uma célula com 46 cromossomos (2N). O conteúdo de DNA superior ou inferior a 2N ou IDNA diferente de 1 é denominado de aneuploidia, de forma que valores superiores a 2N ou índice de DNA acima de 1 são denominados de hiperdiploidia e valores inferiores a 2N ou IDNA menor que 1, de hipodiploidia. O IDNA não avalia anormalidade cromossômica estrutural.

Geralmente, a aneuploidia está associada a doença maligna, mas pode ocorrer em neoplasias benignas e condições não neoplásicas. A aneuploidia pode ser observada em leiomioma, adenoma de cólon, adenoma de tireoide, de hipófise, paratireoide e de adrenal, schwanoma, fibromatose e granuloma de corpo estranho. Tecido hepático, órgãos endócrinos, urotélio e mesotélio podem apresentar picos poliploides sem a presença de malignidade.

A aneuploidia também correlaciona-se com pior prognóstico em muitos tipos de câncer, a exemplo do tumor de ovário e carcinoma de endométrio. Entretanto, a hiperdiploidia confere melhor sobrevida em rabdomiossarcoma, neuroblastoma, mieloma múltiplo (MM) e na leucemia linfoide aguda (LLA) da infância. Em MM, LLA e síndrome mielodisplásica (SMD), hipodiploidia está associada a pior prognóstico.

Entretanto, em várias neoplasias hematológicas, os dados são conflitantes em relação ao valor prognóstico independente da DNA-ploidia⁷.

Imunofenotipagem eritrocitária

A CMF está indicada para detectar e quantificar eritrócitos fetais no sangue materno para adequação de dose de globulina imune anti-Rh (D) em parturiente RhD- em gravidez de feto Rh+ nos casos de transfusão maternofetal. O teste quantitativo da eluição ácida (Kleihauer-Betke) é o mais utilizado, porém demonstrou-se pouco reprodutível, de baixa sensibilidade e reprodutibilidade, além de muito trabalhoso e demorado. Útil, portanto, para os casos em que há acentuada hemorragia materno-fetal (HMF).

A CMF é mais rápida, objetiva, reprodutível e sensível do que o teste acima referido, permitindo quantificar a presença de pequena população RhD+ pós-natal em mulheres Rh-. Por outro lado, utilizando-se AcMo anticadeia g de Hb consegue-se diferenciar as células fetais das células adultas contendo HbF (pequena quantidade de HbF). Pode, portanto, ser utilizada para diagnóstico de transfusão maternofetal e para cálculo da dose de globulina anti-D que deverá ser administrada. A presença de população eritroide HbF+ superior a 10% é compatível com persistência hereditária de hemoglobina fetal. Ausência de células D+ no sangue materno descarta HMF¹⁹.

Também está indicada na avaliação de quimerismo de eritrócitos após transplante de medula óssea alogênica e diagnóstico de hemoglobinúria paroxística noturna (HPN).

HPN é uma doença clonal da célula-tronco hematopoética, com predisposição a hemólise intravascular, complicação infecciosa e trombofilia. A HPN é causada pela deficiência da síntese de glicosilfosfatidilinositol responsável por ancorar (prender) proteínas de superfície do sistema complemento e reguladoras do sistema imune nas membranas de eritrócitos, monócitos, neutrófilos, linfócitos e plaquetas. Os eritrócitos deficientes da proteína do sistema complemento fator acelerador de decaimento (CD55) e da inibidora de hemólise de membrana (CD59) tornam-se mais suscetíveis à lise mediada por complemento²⁰.

Os exames convencionais para diagnóstico de HPN são os testes de Ham e da sacarose, os quais não detectam pequenas populações de células HPN, nem permitem classificar os tipos de células HPN.

Os principais limitadores da CMF são o custo e a disponibilidade do citômetro de fluxo, que podem limitar seu uso na prática clínica.

Quantificação de células-tronco hematopoéticas

A principal indicação está na quantificação das células CD34 em transplante de medula óssea. Recentemente, essa quantificação tem sido ampliada com a emergência de terapia com célula-tronco hematopoética em doença cardíaca²².

Diagnóstico de sepse

A quantificação do antígeno CD64 (receptor Fc de alta afinidade) em neutrófilo é um dos exames laboratoriais mais sensível e específico no diagnóstico de sepse ou resposta aguda inflamatória sistêmica²³.

Referências bibliográficas

- Brecher G, Schneiderman, M, Williams G.Z. Evaluation of electronic red blood cell counter. Am J Clin Pathol. 1956;1439-49.
- Coulter, W.H. High speed automatic blood cell counter and cell size analyzer.
 Paper presented at Proc Natl Eletronics conference, Chicago, IL. 1956 October 3.
- Dittrich W, Gohde W. Pulse fluorometry on single cells suspension. Z Naturforsch Teil B. 1969;24B: 360.
- 4. Kamentsky LA, Melamed MR. Spectrophotometer cell sorter. Science. 1967;1364-5.
- Herzenberg LA, Sweet RG, Herzenberg LA. Fluorescence-activated cell sorting. Sci Am. 1976:108-17.
- Gajl-Peczalska KJ, Park BH, Biggar WD, Good RA. B and T lymphocytes in primary immunodeficiency disease in man. J Clin Invest. 1973;919-28.
- McCoy JP. Basic Principles in Clinical Flow Cytometry. In: Keren DF. Hanson AC, Hurtubise PE, eds. Flow Cytometry and clinical Diagnosis, 2. ed. Chicago: American Society of Clinical Pathologists, 1994. p.26-35.
- Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature. 1975;445-97.
- Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, Garcia Marco J, Houlihan A, Que TH, et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring systems for the diagnosis of CLL. Leukemia. 1994;1640-5.
- Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin DA, Galton HR, Sultan C. Proposals for the classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukaemias. French-American-British (FAB) Cooperative Group. J Clin Pathol. 1989;567-84.
- Witzig TE, Li CY, Teferri A, Katzman JA. Measurement of the intensity of cell surface antigen expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Am J Clin Pathol. 1994;312-7.
- Matutes E, Morilla R, Owusu Ankomah K, Houlihan A, Meeus P, Catovsky D. The immunophenotype of hairy cell leukemia (HCL): proposal for a scoring system to distinguish HCL from B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. Leuk lymphoma. 1994;57-61.
- Konoplev S, Medeiros LJ, Bueso-Ramos, CE, Jorgensen JL, Lin P. Immunophenotypic profile of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom Macroglobulinemia. Am J Clin Pathol. 2005;414-20.
- Chan WC, Catovsky D, Foucar K, et al. T-cell large granular lymphocyte leukemia. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO. 2001:197-8.
- Greer JP, Kinney MC, Loughran TP, et al. T cell and NK cell lymphoproliferative disorders. Hematology. 2001;259-81.
- Bene MC, Castokli G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). Leukemia. 1995;1783-6.
- Zlabinger GJ, Ulrich W, Sonnleitner A, Pohanka E, Traindl O, Kovarik J. Determination of serum OKT3 levels with flow cytometry. Transplant Proc. 1989;989-91.
- Mazzone A, Ricevuti G. Leukocyte CD11/CD18 integrins: biological and clinical relevance. Haematologica. 1995;161-75.
- Bromillow IM, Duguld JK. Measurement of feto-maternal haemorrhage: a comparative study of three Kleihauer techniques and two flow cytometry methods. Clin Lab Haematol. 1997:137-42.
- Fores R, Alcocer N, Dlez-Martin JL, Fernandez MN. Flow cytometry analysis of decay-accelerating factor (CD55) on neutrophils from aplastic anaemia patients. Br Haematol. 1995;728-30.
- Cohn RJ, Sherman GG, Glencross DK. Flow cytometry analysis of platelet surface glycoproteins in the diagnosis of Bernard-Soulier syndrome. Pediatr Hematol Oncol. 1997:43-50.
- Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P, Carlo-Stella C. Therapeutic relevance of CD34 cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. Journal of Clinical Oncology. 2000;1360-77.
- Davis BH, Olsen SH, Ahmad E, Bigelow NC. Neutrophil CD64 is an improved indicator of infection or sepsis in emergency department patients. Arch Pathol Lab Med. 2006;654-61.

Linfoma de Hodgkin

Valeria Buccheri Luís Fernando Pracchia

SUMÁRIO

Introdução, 298

Aspectos patológicos - classificação histopatológica, 298

Dados epidemiológicos, 299

Etiologia e fisiopatologia, 300

Diagnóstico, 301

Quadro clínico, 301

Estadiamento clínico e exames complementares, 302

Fatores prognósticos, 305

Tratamento, 305

Tratamento de primeira linha nos estádios iniciais, 306

Tratamento de primeira linha nos estádios avançados, 307

Tratamento de portadores de HIV/aids, 307

Monitoração após término do tratamento, 307

Terapia de resgate, 308

Terapias paliativas, 308

Tratamentos em investigação, 308

Considerações finais, 309

Referências bibliográficas, 309

Introdução

O linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia maligna rara, de aspecto patológico característico. Descrito inicialmente em 1832, como doença invariavelmente fatal, o LH é atualmente considerado uma neoplasia de bom prognóstico em consequência dos avanços científicos que ocorreram nos últimos 30 anos, que permitiram melhor entendimento da patogênese, diagnóstico mais refinado, melhor definição de grupos prognósticos e excelentes resultados terapêuticos.

Em razão de incertezas sobre o caráter neoplásico, o LH foi denominado doença de Hodgkin desde a metade do século XIX até o final do século XX. Após estudos moleculares que comprovaram ser um tumor do tecido linfoide, pode-se corretamente classificá-lo como um linfoma¹ – denominação presente na mais recente classificação dos tumores da Organização Mundial da Saúde (OMS)².

Aspectos patológicos – classificação histopatológica

Várias tentativas foram feitas para se classificar o LH e correlacionar seus aspectos morfológicos com o prognóstico; uma das primeiras classificações foi elaborada por Jackson e Parker, em 1944, e subdividia essa neoplasia em três grupos: paragranuloma, granuloma e sarcoma. Essa classificação foi posteriormente aprimorada por Lukes e Butler, que reconheceram seis subtipos distintos, baseados na proporção de linfócitos, das células multinucleadas de Reed-Sternberg (RS) e/ou células mononucleares de Hodgkin (H) (células H/RS) e também de outras células neoplásicas variantes da célula de RS, e da presença de tipos característicos de fibrose (Quadro 1)³. Com o propósito de facilitar a aceitação dessa nova classificação, após a Conferência de Rye, em 1966, os subtipos linfocítico e/ou histiocítico, nodular e difuso, foram agrupados em predominância linfocitária e os subtipos fibrose difusa e reticular em depleção linfocitária. Os outros dois subtipos, esclerose nodular e celularidade mista, foram mantidos (Quadro 1). A classificação de Rye foi utilizada por mais de 25 anos e aceita mundialmente.

Em 1994, o International Lymphoma Study Group introduziu uma classificação europeia-americana revisada das neoplasias linfoides – a classificação REAL. Nessa classificação, o LH estava dividido em dois grupos: LH com predominância linfocitária nodular (LHPLN) e LH clássico (LHC). O LHPLN (com ou sem áreas difusas) foi considerado uma entidade à parte, pelas características biológicas, imuno-histoquímicas e clínicas. Além disso, foi criada uma nova subdivisão dentro do LHC denominada rico em linfócitos, que engloba cerca de um terço dos casos diagnosticados no passado como LH predominância linfocitária. As categorias esclerose nodular, celularidade mista e depleção linfocitária não foram alteradas (Quadro 1)4.

Atualmente, a classificação empregada é a proposta pela OMS², que incorporou as modificações sugeridas pela classificação REAL, e compreende duas entidades (Tabela 1):

Jackson e Parker	Lukes e Butler	Classificação de Rye	Classificação REAL
Paragranuloma	Linfocítico e/ou histiocítico, nodular	Predominância linfocitária	Predominância linfocitária nodular
	Linfocítico e/ou histiocítico, difuso		Linfoma de Hodgkin clássico Rico em linfócitos
Granuloma	Esclerose nodular Celularidade mista	Esclerose nodular Celularidade mista	Esclerose nodular Celularidade mista
Sarcoma	Fibrose difusa Reticular	Depleção linfocitária	Depleção linfocitária

- Linfoma de Hodgkin com predominância linfocitária nodular (LHPLN).
- Linfoma de Hodgkin clássico (LHC), subdividido em quatro subtipos de prognóstico similar: rico em linfócitos, esclerose nodular, celularidade mista e depleção linfocitária.

Morfologicamente, no LHPLN, a arquitetura do linfonodo é total ou parcialmente substituída por um infiltrado, nodular ou nodular e difuso, de células neoplásicas grandes, as células linfocíticas e histiocíticas (L&H) que se encontram esparsas em meio a um tecido não neoplásico com predomínio de linfócitos pequenos, histiócitos, histiócitos epitelioides e raros neutrófilos, eosinófilos e células plasmáticas. As células L&H são raras dentro da massa tumoral correspondendo a menos de 1% do total da massa tumoral. Em alguns casos, podem ser encontradas escassas células de RS típicas.

No LHC, a arquitetura do linfonodo está alterada pela presença de um número variável de células de H/RS, que se encontram dentro de um rico infiltrado inflamatório não neoplásico composto por linfócitos pequenos, células plasmáticas, neutrófilos, eosinófilos, histiócitos, fibroblastos e fibras de colágeno em diferentes proporções dependendo do subtipo histológico do LHC. Também podem ser encontradas outras variantes das células de RS, como a célula lacunar no subtipo esclerose nodular.

A proporção de células clonais malignas H/RS é baixa, geralmente correspondendo de 1 a 10% do total da massa tumoral. Embora necessária ao diagnóstico do LH, a célula de RS não é patognomônica da doença, uma vez que pode ser encontrada em adenopatias reacionais ou em alguns subtipos de linfomas não Hodgkin.

Tabela 1. Classificação histológica do linfoma de Hodgkin pela Organização Mundial da Saúde (OMS) Linfoma de Hodgkin Incidência Linfoma de Hodgkin predominância linfocitária nodular 5% (LHPLN) Linfoma de Hodgkin clássico (LHC) 95% 7096 Esclerose nodular (EN) Celularidade mista (CM) 20% Depleção linfocitária (DL) 5% Rico em linfócitos (RL)

A distinção entre o LHPLN, LHC e seus subtipos só é possível pela análise imuno-histoquímica que é fundamental para a correta classificação desses tumores (ver tópico Diagnóstico).

Dados epidemiológicos

O LH corresponde a menos de 1% dos casos novos de câncer no Brasil⁵ e a cerca de 30% de todos os linfomas. Em contraste com os linfomas não Hodgkin, a incidência aparentemente não tem mudado, apesar de relatos, principalmente europeus, da diminuição da incidência acima dos 50 anos e o aumento de incidência entre adolescentes e adultos jovens nas últimas décadas⁶. Dados do SEER Cancer Statistics Review mostram que, nos Estados Unidos, o número de casos novos é de 2,7 por 100.000 homens e mulheres por ano; o número de mortes é de 0,4 por 100.000 homens e mulheres por ano. Essas taxas foram ajustadas pela idade e baseados em casos e mortes que ocorreram entre 2007 e 2011. A porcentagem dos sobreviventes a 5 anos ou mais no LH é de 85,3% (dados de 2004 a 2010)⁷.

O LHPLN corresponde a cerca de 5% dos casos, ocorrendo predominantemente no sexo masculino entre os 30 e 50 anos. O LHC corresponde a 95% de todos os LH e os casos se distribuem em uma curva de idade bimodal; o primeiro pico entre os 15 e 30 anos e o segundo após os 50 anos. Entre os subtipos de LHC, o mais comum é a esclerose nodular que ocorre em 60 a 80% dos casos, enquanto o subtipo celularidade mista compreende cerca de 15 a 30% dos casos e os subtipos depleção linfocitária e o rico em linfócitos a menos de 5% cada um (Tabela 1). Com exceção dos casos de esclerose nodular, em que a razão de sexo H:M é de aproximadamente 1:1, em todos os outros subtipos há a predominância no sexo masculino.

Dados epidemiológicos associam o risco de LH entre adultos jovens com alto padrão de vida na infância; essas condições podem postergar a exposição a infecções comuns da infância que são frequentemente mais graves quando ocorrem durante a adolescência. Entretanto esses fatores não se relacionam com a ocorrência de LH no segundo pico de incidência (> 50 anos) sugerindo que a etiologia da doença difere em adultos⁸. Ainda, o vírus de Epstein-Barr (EBV) e a ocorrência de mononucleose infecciosa preveem aumento de três vezes no risco de LH. DNA viral monoclonal e produtos de genes do EBV são detectáveis em células H/RS em 25 a 50% dos casos examinados^{9,10}.

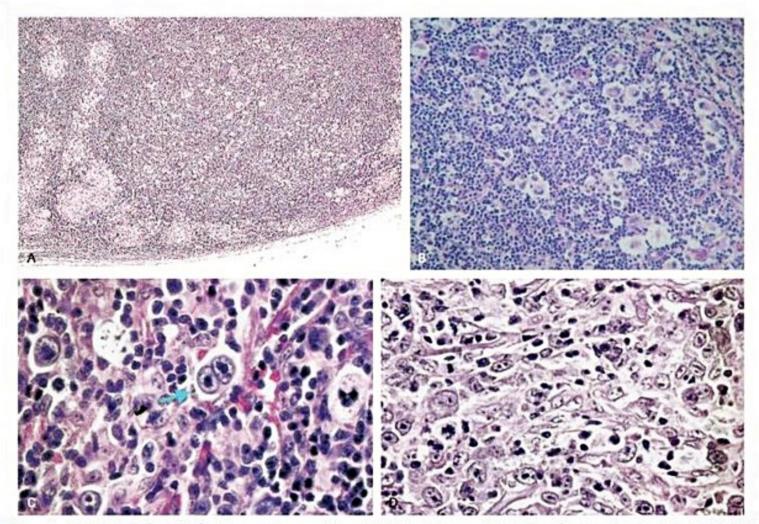


Figura 1. (A) LHPLN; (B, C e D) LHC subtipos esclerose nodular, celularidade mista com célula de Reed-Sternberg (seta) e depleção linfocitária.

A ocorrência de doenças linfoproliferativas familiares é descrita desde a metade do século XX. Em um grande estudo, o risco relativo (RR) para LH entre parentes
de primeiro grau de pacientes com doenças linfoproliferativas foi de 3,7 para os homens e 1 para as mulheres e
reflete características genotípicas de suscetibilidade. Em
irmãos de pacientes com LH, o RR é mais do que cinco
vezes maior, enquanto o risco de LH em gêmeos monozigóticos é de cerca de 100 vezes maior e mais alto do que
em gêmeos dizigóticos, o que também sugere uma origem genética para o LH^{10,11}. Similarmente aos casos de
LH esporádico, no LH familiar, que ocorre em pacientes
mais jovens, não é evidenciada alteração na frequência
dos subtipos histopatológicos, e também nas taxas de resposta e cura ao tratamento.

Apenas recentemente foram descritas associações familiares para LHPLN dada à infrequente incidência mundial. Dados do Registro de Câncer Finlandês mostram que, no LHPLN, a taxa de incidência padronizada em parentes do primeiro grau foi de 19 (95% CI; 8,8-36) e no LHC de 5,3 (95% CI; 3,0-8,8). O risco foi mais proeminente em parentes do sexo feminino de pacientes jovens com LHPLN¹².

Etiologia e fisiopatologia

Desde sua descrição inicial houve grande debate sobre a etiologia do LH e a célula de origem. Alguns autores sugeriam que a doença poderia ser causada por alguma forma de infecção crônica, ser secundária a um processo imunológico granulomatoso idiopático ou ser uma doença neoplásica de novo derivada de um macrófago, histiócito ou de uma célula hibridizada de origem desconhecida. Apenas em 1994, por causa da disponibilidade técnica para análises moleculares de células microdissecadas e da reação em cadeia da polimerase, pôde-se demonstrar que o LH é doença tumoral, e que ambas as células L&H do LHPLN e as células H/RS do LHC se originam nas células B do centro germinativo no gânglio linfático, nas quais ocorrerem múltiplas mutações somáticas nos genes rearranjados da imunoglobulina (Ig).¹³

As células B do centro germinativo são células B maduras que passaram por ativação antigênica e estão envolvidas na resposta imune dependente de células T. A principal caraterística dessas células B é o processo de hipermutação somática, no qual os genes da região variável da Ig são modificados geneticamente e geram anticorpos de alta afinidade. As células L&H do LHPLN expressam vários marcadores típicos das células B do centro germinativo, porém com perdas parciais do fenótipo de células B e carregam mutações somáticas nos genes da região variável da Ig. Por sua vez, as células H/RS do LHC não expressam a maioria dos genes típicos das células B, porém em praticamente todos os casos é possível demonstrar rearranjos clonais e mutações somáticas anormais nos genes da Ig de cadeias pesada e leve, e tam-

bém hipermutações somáticas aberrantes em vários proto-oncogenes¹⁴.

A etiologia do LH é heterogênea e ainda tem que ser estabelecida, porém fisiopatologicamente as células de H/ RS apresentam atividade desregulada em várias vias de sinalização e em fatores de transcrição. Destas, a via do fator nuclear kappa B (NF-kB) está constitucionalmente ativada nas células H/RS, e sua função é essencial na sobrevida dessas células¹⁴. Outra via de sinalização importante na patogênese das células H/RS é a JAK/STAT (ativador de transcrição), que pela ligação das citocinas, incluindo IL-13 e IL-21, as quinases JAK são ativadas e por sua vez fosforilam as proteínas STAT (STAT3, STAT5 e STAT6)14. Essa via também pode estar alterada por vários danos genéticos identificados nas células de H/RS como resultado da amplificação genômica do JAK2 e/ou de mutações que inativam um inibidor da atividade do JAK (SOCS1). O SOCSI, que codifica o principal inibidor da via JAK/STAT, está inativado por mutações em cerca de 40% dos casos de LHC15.

As células de H/RS também expressam várias anormalidades cromossômicas e instabilidade genômica, como perdas e ganhos de parte ou de um cromossomo e/ou translocações cromossômicas que contribuem ou causam aumento na atividade dos fatores de transcrição das famílias NF-kB e STAT. Quebras nos lócus da Ig foram detectadas em cerca de 20% dos casos de LH, as quais causam desregulação e expressão constitutiva dos protooncogenes translocados para os lócus da Ig¹⁶.

Também se acredita que, em uma parcela de casos (cerca de 40%), o EBV possa estar relacionado com a ocorrência desse tumor, não como causa direta, mas facilitando a imortalização das células B com alterações moleculares prévias, pela ativação constitutiva do NF-kB que induz a proliferação celular e inibe a apoptose. Mas o papel exato do EBV na etiologia da doença ainda tem que ser determinado¹⁷.

Também devem ser citados, na patogênese do LH, o papel de mecanismos epigenéticos e a interação das células H/RS com o infiltrado celular reativo não neoplásico. As alterações epigenéticas são evidenciadas, por exemplo, pela metilação do DNA que leva ao silenciamento de genes supressores tumorais e a regulação negativa de genes típicos das células B nas células de H/RS. Por outro lado, como as células H/RS são encontradas dentro de um infiltrado celular misto reativo, predominantemente composto por células T auxiliadoras 2 (Th2) e células T reguladoras (Treg), as respostas imunes estão diminuídas protegendo as células H/RS de ataque imune pelas células Th1, células natural killer (NK) e células T citotóxicas. Portanto, a interação com as células não malignas, incluindo os macrófagos, parece ser essencial para a sobrevivência e a proliferação das células H/RS18-20.

Menos é conhecido acerca da patogênese das células L&H no LHPLN, particularmente pela dificuldade técnica em se analisar essas células raras, mas foram descritos o aumento na atividade de receptores da tirosina-quinase, NF-kB e JAK/STAT²¹.

Diagnóstico

O diagnóstico de LH deve ser realizado por biópsia excisional ganglionar e avaliação histológica por um hemopatologista. Análise imuno-histoquímica do tecido tumoral é fundamental para a correta classificação do tumor.

No LHPLN, as células L&H neoplásicas são positivas para CD45, para marcadores da linhagem linfoide B (CD20, CD79a e cadeia leve de imunoglobulinas) e negativas para CD15 e CD30. Entretanto, positividade para CD30 pode ser encontrada, ainda que raramente. Além disso, a imunomarcação com o fator de transcrição Oct2 e seu coativador BOB.1 é frequente nesses casos, podendo ser útil no diagnóstico diferencial entre LHPLN e LHC. Por outro lado, a infecção latente pelo vírus EBV está ausente nas células L&H (Quadro 2).

No LHC, as células de H/RS são positivas para CD30 em quase todos os casos e para CD15 em 75 a 85% deles, e usualmente negativas para CD45. A maioria dos casos é também negativa para marcadores da linhagem linfoide B. Outro achado característico é a ausência do fator de transcrição Oct2 e/ou do coativador BOB.1. Desde que o EBV possa ser encontrado em uma parcela de casos nas células tumorais do LHC, usualmente na forma de latência tipo II, a detecção imuno-histoquímica do antígeno viral LMP1 e a presença de RNA viral (EBER) pela hibridização in situ são testes diagnósticos adicionais importantes (Quadro 2).

O diagnóstico diferencial deve ser realizado, em particular, entre LHPLN e linfoma de células B rico em células T, e LHC e linfoma de células grandes anaplásico CD30+ (células T). Para tanto, são mandatórios imunomarcação com o antígeno epitelial de membrana (EMA), antígenos associados à linhagem T e proteína ALK1 (Quadro 3).

Quadro clínico

O LH é um tumor que acomete predominantemente linfonodos, baço e outros tecidos linfoides e sua disse-

Quadro 2. Expressões antigênicas encontradas no linfoma de Hodgkin com predominância linfocitária nodular e no linfoma de Hodgkin clássico

	LHPL	LHC
CD30	Raramente positivo	Geralmente positivo
CD15	Negativo	Geralmente positivo
CD20	Geralmente positivo	Geralmente negativo
CD45	Positivo	Negativo
lgL	Positivo	Negativo
Oct2	Positivo	Geralmente negativo
BOB.1	Positivo	Negativo
Genoma EBV	Geralmente negativo	Frequentemente positivo

LHPL: linfoma de Hodgkin predominância linfocitária nodular; LHC: linfoma de Hodgkin clássico; IgL: imunoglobulina de cadeia leve; EBV: vírus de Epstein-Barr; Oct2: fator de transcrição e seu ativador (BOB.1).

Quadro 3. Diagnóstico diferencial entre linfoma de Hodgkin e certos subtipos de linfoma não Hodgkin LHPL LHC LGCA **LCBrCT CD30** Raramente positivo Positivo Geralmente positivo Raramente positivo **CD15** Negativo Negativo Geralmente positivo Negativo **CD20** Geralmente positivo Geralmente negativo Negativo Geralmente positivo **CD45** Positivo Negativo Geralmente positivo Positivo CD3 Negativo Negativo Negativo Geralmente positivo EMA' Positivo em 50% Negativo Geralmente positivo Positivo em 50% Negativo ALK1 Negativo Geralmente positivo PAX-5 Positivo Positivo Negativo Geralmente positivo **IgL** Positivo Negativo Negativo Genoma EBV Geralmente negativo Frequentemente positivo Negativo Negativo

EMA: antígeno de membrana epitelial; IgH e L: imunoglobulina de cadeia pesada e leve; LHPL: linfoma de Hodgkin predominância linfocitária nodular; LHC: linfoma de Hodgkin clássico; LGCA: linfoma não Hodgkin de células B grandes, rico em células T.

minação tende a ocorrer de forma característica, com o acometimento progressivo de áreas nodais contíguas. A queixa mais comum dos pacientes é o aparecimento de massas nodais indolores de crescimento progressivo.

A maioria dos pacientes portadores de LHPLN se apresenta com doença localizada e comprometimento de cadeias linfonodais periféricas, cervicais, axilares ou inguinais. Raramente ocorre envolvimento do mediastino, do baço e da medula óssea. Cerca de 5 a 20% dos pacientes têm doença avançada. Em ambas as situações, porém, a doença tem curso clínico indolente e as recidivas são frequentes, porém sempre responsivas ao tratamento.

Por outro lado, no LHC a maioria dos pacientes apresenta-se com aumento dos linfonodos da região supradiafragmática e em cerca de 10% dos casos a doença se inicia na região infradiafragmática. Ao diagnóstico, linfonodos mediastinais estão envolvidos em mais de 60% dos pacientes, a maioria com o subtipo esclerose nodular, e nesses casos podem ocorrer sintomas de compressão de vias aéreas, como tosse não produtiva, dor torácica e síndrome da veia cava superior. O LH de apresentação infradiafragmática se correlaciona com pacientes em idade mais avançada (cerca de 40 anos), subtipo EN menos frequente e maior número de sítios comprometidos pela doença. Além disso, ao diagnóstico, a esplenomegalia é mais frequentemente encontrada em pacientes com comprometimento infradiafragmático, presença de sintomas sistêmicos e associados ao subtipo celularidade mista.

Excetuando-se o envolvimento localizado de uma região ou um órgão extralinfático por contiguidade, em uma parcela de casos pode ocorrer disseminação hematogênica com infiltração de sítios extranodais, como pulmão, pleura, figado e medula óssea. Infiltração hepática quase sempre ocorre com envolvimento esplênico concomitante e a infiltração da medula óssea geralmente é focal; ambas estão associadas com doença disseminada e presença de sintomas sistêmicos, e são mais comuns no subtipo depleção linfocitária. Sintomas constitucionais podem ocorrer em 25 a 30% dos pacientes, ao diagnóstico, e são mais frequentes em casos de doença disseminada em que a incidência aumenta para 50%. Febre ≥ 38°C, sudorese noturna abundante e perda de mais de 10% do peso corporal nos últimos seis meses são sintomas constitucionais de mau prognóstico, denominados sintomas B. Outros sintomas considerados não específicos são o surgimento de dor em regiões comprometidas pelo LH após ingestão de álcool e prurido, que ocorre em cerca de 10% dos pacientes e, geralmente, precede o diagnóstico clínico em meses, um ano, ou até mais.

Síndromes paraneoplásicas de caráter imune podem ocorrer na minoria dos casos, sendo a anemia hemolítica autoimune e a síndrome nefrótica as mais comumente encontradas. Embora terapia específica possa ser necessária, na maior parte das vezes esses quadros tendem a remitir após o tratamento específico do LH. Outras anormalidades imunológicas, como alergia a testes de hipersensibilidade cutânea, diminuição da responsividade de linfócitos T e NK in vitro e alteração na produção de citocinas inflamatórias (como IL-2 e TNF) podem ser observadas em portadores de LH. Essas disfunções da imunidade celular possivelmente facilitem o aparecimento de doenças oportunistas, tais como herpes-zóster e tuberculose disseminada, encontradas em uma pequena proporção ao diagnóstico dos pacientes.

Estadiamento clínico e exames complementares

A utilização de um adequado sistema de estadiamento, além de facilitar a troca de informações entre os diferentes centros, orienta o profissional nas decisões terapêuticas e fornece informações em relação ao prognóstico.

Os princípios básicos do sistema de estádios para o LH, acordados na Conferência de Rye, em 1965, se mantêm até os dias atuais com algumas modificações. Durante a Conferência de Ann Arbor, realizada em 1971, tornou-se evidente que a presença de doença extralinfática, adjacente a

um sítio linfático – infiltração por contiguidade – não implicava pior prognóstico. Além disso, foi introduzido o conceito de estádio patológico, que utilizava informações obtidas durante laparotomia exploradora. Esses critérios de estadiamento inicial subdividiam os pacientes em quatro estádios (I, II, III e IV) e os subclassificava em A ou B baseado na presença de sintomas sistêmicos (febre > 38 °C, perda de peso e sudorese noturna)²².

Esse sistema de estádios foi utilizado até o encontro de Cotswolds9, em 1988, quando duas modificações importantes foram introduzidas: o conceito de bulky disease – representada pela presença de massa tumoral 3 10 cm no maior diâmetro em qualquer sítio comprometido e identificado por CT ou massa mediastinal maior do que um terço do diâmetro transverso do tórax identificada no radiografia de tórax, e a não necessidade de se realizar laparotomia ao estadiamento decorrente da melhora na qualidade das técnicas de imagem, da morbidade precoce e tardia relacionadas à esplenectomia, e da identificação de fatores preditivos indicativos da necessidade de terapia sistêmica. O sistema de estadiamento modificado em Cotswolds (Quadro 4) introduziu a designação X para massas tumorais grandes e o conceito de remissão completa não confirmada para descrever pacientes com massa residual após tratamento, que provavelmente representava tecido fibroso23.

Concomitantemente, avanços nas técnicas de imagem na medicina nuclear permitiram a utilização da cintilografia com Gálio-67 que proporcionava informações complementares às obtidas com a TC, particularmente na detecção de doença residual e na recidiva²⁴. Nessa época, outras técnicas de imagem foram úteis em situações especiais: cintilografia óssea no caso de suspeita de acometimento ósseo, ultrassom de abdome e ressonância magnética em casos em que a informação complementar àquelas fornecidas pela TC eram necessárias. Biópsia de medula óssea (BMO) bilateral era realizada em pacientes com estádios clínicos avançados (IIB, III e IV), em alguns casos outras avaliações patológicas eram necessárias (Quadro 5), principalmente quando o diagnóstico de certeza de acometimento de certas áreas podia levar à mudança terapêutica. Esse sistema de estadiamento foi utilizado até recentemente, sendo baseado em avaliações realizadas ao momento do diagnóstico e listadas no Quadro 5²³.

Nas últimas décadas, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) com 2-[18F]-fluoro-2-deoxi-D-glicose (FDG) associada à tomografia computadorizada (PET/CT) se mostrou fundamental no estadiamento do LH. Apesar de a TC ser um exame com excelente definição anatômica, agregando informações importantes sobre a relação entre os órgãos e as estruturas vasculares, a detecção de acometimento linfonodal pela TC apresenta limitações significativas por se basear em critérios exclusivamente morfológicos. Linfonodos não acometidos por linfoma podem estar aumentados de tamanho por outras patologias não neoplásicas, bem como linfonodos acometidos por linfoma, mas ainda com tamanho dentro do limite da normalidade não serão classificados como acometidos. Apesar de a cintilografia com Gálio-67 ter sido amplamente utilizada como método de imagem funcional para a caracterização de LH, a PET/CT superou a cintilografia com gálio por conta de algumas vantagens importantes: maior sensibilidade e especificidade no estadiamento de linfomas, melhor resolução energética e espacial, e consequentemente imagens de melhor qualidade e de mais fácil interpretação do que as imagens obtidas com a cintilografia com Gálio-6725-27.

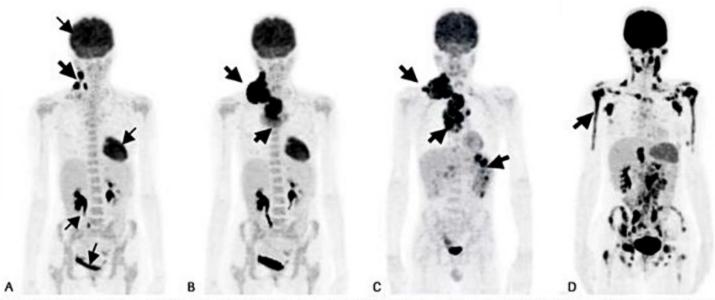
Estádio	
1	Comprometimento de uma única região linfática ou estrutura linfoide (baço, timo, anel de Waldeyer) (I), que podem estar acompanhadas pelo envolvimento localizado de um órgão ou sítio extralinfático por contiguidade (IE)
11	Comprometimento de duas ou mais regiões linfáticas do mesmo lado do diafragma (II), que podem estar acompanhadas pelo envolvimento localizado de um órgão ou sítio extralinfático por contiguidade (IIE) Obs: considerar hilos direito e esquerdo como uma área cada, independentemente do mediastino. Número de sítios anatômicos comprometidos deve ser anotado (p. ex., II.)
	Comprometimento de regiões linfáticas em ambos os lados do diafragma (III), que podem estar acompanhadas pelo envolvimento localizado de um sítio ou órgão extralinfático por contiguidade (IIIE) III, – comprometimento do baço e/ou de linfonodos hilares, esplênicos, celíacos e portais III, – comprometimento de linfonodos para-aórticos, ilíacos e mesentéricos
IV	Comprometimento multifocal de um ou mais órgãos ou tecidos extralinfáticos, com ou sem comprometimento linfonodal associado
A	Ausência de sintomas sistêmicos
В	Presença de sintomas sistêmicos – febre (≥ 38°C); sudorese noturna abundante; perda de mais de 10% do peso corporal nos últimos 6 meses
E	Envolvimento extranodal por contiguidade
x	Bulky – massa tumoral ≥ 10 cm no maior diâmetro em qualquer sítio comprometido e avaliado por CT, ou massa mediastinal > que um terço do diâmetro transverso do tórax no nível de T5-T6, pela radiografia de tórax
RCnc	Resposta completa não confirmada

Avaliação clínica	História clínica detalhada com enfase na presença de febre (≥ 38°C); sudorese noturna; perda de mais de 10% do peso corporal nos últimos 6 meses, intolerância ao álcool e prurido Exame físico de todas as cadeias linfonodais periféricas, anel de Waldeyer, baço e fígado
Avaliação laboratorial	Hemograma completo, VHS, função renal e hepática, eletrólitos, albumina sérica e DHL
Técnicas de imagem	Radiografia de tórax (posteroanterior e lateral) TC da região cervical, TC tórax, TC abdome e pelve Cintilografia com Gálio-67, PET/CT Técnicas de imagem adicionais, necessárias em situações especiais Cintilografia óssea Ultrassom de abdome Ressonância magnética
Avaliação patológica	BMO bilateral (pacientes com estádio clínico II ₈ a IV) Procedimentos invasivos adicionais, em situações especiais (p. ex., biópsia hepática por videolaparoscopia, de lesões ósseas, pulmonares e cutâneas) Exame citológico de qualquer efusão

A FGD, um radiofármaco emissor de pósitrons, é um análogo da glicose, sendo captada no organismo por tecidos com alta atividade metabólica; o LH apresenta um metabolismo de glicose anormalmente alto. Assim, o estudo metabólico com utilização de FDG tem condições de demonstrar, em um único exame, todas as áreas do organismo com atividade da doença, independentemente do tamanho ou da localização do tumor e melhora a acurácia do estadiamento em sítios nodais e extranodais quando comparada à TC (Figura 2). Essa metodologia foi incorporada à avaliação inicial dos pacientes com LH, e quando realizada depois do término do tratamento proposto, a PET/CT é também capaz de distinguir células tumorais viáveis de fibrose na massa residual²⁸. Mais recentemente,

a PET/CT também se revelou útil na avaliação precoce dos pacientes após o segundo ciclo de quimioterapia (QT).

O progresso, particularmente em técnicas de imagem, associado à experiência obtida com a utilização dos critérios de estadiamento já citados permitiu o desenvolvimento, em meados de 2014, de um sistema de estadiamento revisado (Quadro 6) e a atualização dos critérios de resposta ao tratamento no LH²⁹. Nesse sistema de estadiamento, foi mantida a divisão dos pacientes em estádios precoces (I e II) e doença avançada (III e IV); os pacientes EC II com doença bulky podem ser alocados como doença precoce ou avançada de acordo com o número de fatores prognósticos encontrados. Também foi mantida a subdivisão em A ou B (presença de sintomas sistêmi-



■ Figura 2. Estádios clínicos do linfoma do Hodgkin. Estadiamento obtido por tomografia por emissão de pósitrons (PET) com 2-[IFF]-fluoro-2-deoxi-D-glicose (FDG). Também são evidenciadas captações fisiológicas no cérebro, no miocárdio e no sistema pielocalicial renal e bexiga devido à excreção do isótopo marcado (setas finas na Figura 2A). (A) paciente portador de LH, estádio clínico I em que se nota comprometimento de gânglios na região cervical D (seta grossa); (B) paciente portador de LH, estádio clínico II e comprometimento de gânglios na região cervical D, supraclavicular D e mediastino (setas grossas); (C) paciente portador de LH, estádio clínico III e comprometimento de gânglios na região cervical e supraclavicular D, mediastino e baço (setas grossas); (D) paciente portador de LH, estádio clínico IV e comprometimento de gânglios nas regiões cervicais e supraclaviculares, axilares, mediastino, baço, cadeia interaortocaval, ilíacas, inguinais, além de extenso comprometimento ósseo com infiltração da MO (seta grossa).

Quadro 6. Avaliação inicial no linfoma de Hodgkin – Lugano Classification 2014

Diagnóstico - depende da morfologia e da imuno-histoquímica

- Biópsia diagnóstica por agulha fina inadequada
- Biópsia incisional ou excisional ou core biopsy com imunohistoquímica

Avaliação clínica: história e exame físico

- Presença ou não de sintomas sistêmicos febre (> 38°C), sudorese noturna e perda de mais de 10% do peso corporal nos últimos 6 meses
- Fadiga, prurido e dor induzida pelo álcool nos sítios com doença
- Mensuração das massas nodais acessíveis, incluindo baço e figado (TC)

Exames laboratoriais

 Testes laboratoriais relevantes (hernograma completo, VHS, função renal e hepática, eletrólitos, albumina sérica e DHL, sorologias hepatites B e C)

Exames de imagem

- Radiografia de tórax não mais necessário
- Baço e figado avaliados por TC
- Critérios para doença bulky massa única > 10 cm ou > um terço do diâmetro transtorácico em qualquer nível das vertebras torácicas por TC
- Se PET/CT for realizado, a BMO não é mais necessária

cos) para o LH. A designação E para comprometimento extranodal por contiguidade só tem valor nos estádios precoces, e X para doença bulky não é mais necessária, apenas deve-se registrar o diâmetro da maior massa tumoral nas regiões comprometidas pela doença. PET/CT deve ser realizado nos LH sempre que possível e BMO não precisa ser feita quando PET/CT fizer parte da avaliação por imagem.

Para a prevenção e o tratamento precoce de complicações relacionadas ao tratamento é também necessária uma avaliação da função orgânica basal em todos os pacientes. Para tanto devem ser realizadas antes e depois do tratamento uma avaliação da função cardíaca com eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma com Doppler ou ventriculografia radioisotópica; estudo da função pulmonar com espirometria e capacidade de difusão de CO₂ e da função tireoidiana e gonadal com dosagens de TSH, FSH, LH e espermograma.

Fatores prognósticos

Desde a segunda metade do século XX vários fatores foram identificados como relacionados com o prognóstico do LH, tais como a extensão do acometimento pelo tumor, seus aspectos histológicos, presença de sintomas B, características demográficas dos pacientes, alterações na VHS, presença de anemia, alteração dos níveis de albumina sérica e as anormalidades no número de leucócitos em sangue periférico.

Durante a década de 1980, alguns estudos avaliaram fatores clínicos que pudessem predizer a presença de doença abdominal nos pacientes em estádios iniciais supradiafragmáticos, e que foram também avaliados pela laparotomia exploradora. São consideradas fatores prognósticos desfavoráveis em estádios iniciais a presença de: VHS maior que 50 mm/hora na ausência de sintomas sistêmicos ou VHS maior que 30 mm/hora na presença de sintomas B, doença presente em três ou mais sítios, doença bulky mediastinal ou qualquer outra massa maior ou igual a 10 cm, e doença extranodal por contiguidade (European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC] e National Comphreensive Cancer Network [NCCN])30,31. Porém, a presença de doença bulky e sintomas B são os principais fatores de mau prognóstico. Os pacientes em estádios iniciais podem ser separados em dois grupos de prognóstico distinto: LH inicial de prognóstico favorável – estádios I e II sem fatores de mau prognóstico, e LH inicial de prognóstico intermediário – estádios I e II com um ou mais fatores de mau prognóstico. Os pacientes com estádio IIB e doença bulk podem ser considerados como doença avançada.

Parâmetros laboratoriais, bioquímicos e hematológicos também fornecem informação prognóstica no LH em estádios III e IV. Na doença avançada (International Prognostic Factors Project)³², os fatores independentes associados a prognóstico desfavorável, após QT citotóxica, incluem: idade igual a 45 anos ou mais, sexo masculino, estádio clínico IV, albumina sérica menor do que 4,0 g/dL, hemoglobina menor do que 10,5 g/dL, leucocitose maior do que 15 × 10°/L ou maior e contagem linfocitária absoluta menor do que 0,6 × 10°/L ou menor do que 8% da contagem linfocitária total. São considerados com pior prognóstico os pacientes que apresentem três ou mais dos fatores citados.

Recentemente, o grande impacto da PET/CT no desfecho dos pacientes com o uso de imagens precoces (PET interim), em geral após o segundo ciclo de QT, foi analisado e considerado importante fator de prognóstico. Nos últimos 10 anos, vários estudos prospectivos foram publicados avaliando a utilidade clínica do PET/CT interim para predizer uma resposta ao final do tratamento e na sobrevida livre de progressão (SLP); considerando a SLP foram demonstrados excelentes desfechos nos pacientes PET/CT interim negativos e pobres resultados nos positivos³³⁻³⁶. Apesar desses resultados, dados adicionais em longo prazo devem ser analisados para conclusões definitivas, particularmente nos estádios precoces do LH e nos quais se indique a modificação da terapia após os resultados do PET/CT interim.

Tratamento

No passado, o LH era uma patologia incurável e portanto, invariavelmente letal. Durante a primeira metade do século XX, a resposta do LH à radioterapia era geralmente parcial e breve. Entretanto, esta era a única terapia efetiva para linfomas e conforme a tecnologia avançou, na década de 1950, uma parcela de pacientes com LH, em estádio inicial, passou ser curada com radioterapia como terapia única³⁷.

Evidências da eficácia da QT para curar o LH são provenientes de estudos iniciados em 1942 com a utilização da mostarda nitrogenada. A resposta a esse agente era em geral breve, porém nos anos 1970, com a introdução do protocolo de poliquimioterapia MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazina, prednisona), na prática clínica, respostas objetivas foram demonstradas em pacientes com estádios avançados³⁸. Resultados atualizados deste esquema terapêutico mostraram taxas de cura de cerca de 50%³⁹. Após a introdução do ABVD por Bonadonna et al.⁴⁰, estudos demonstraram a superioridade do uso alternado do MOPP e ABVD, em relação ao MOPP em doença avançada⁴¹.

Foi então descrito o protocolo híbrido MOPP/ABV pelo grupo de Vancouver, que mostrou ser tão eficiente quanto o uso alternado de MOPP e ABVD⁴². O grupo CALGB publicou um estudo randomizado comparando o ABVD e o MOPP/ABV híbrido, sendo que o grupo que recebeu MOPP/ABV apresentou maior taxa de mortalidade relacionada ao tratamento e de segundas neoplasias. As taxas de remissão completa (RC), sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) foram semelhantes entre os dois grupos⁴³⁻⁴⁵. O ABVD se tornou, a partir de então, o protocolo de excelência no tratamento do LH. Posteriormente, o ABVD se mostrou superior ao MOPP, e equivalente ao uso alternado do MOPP e ABVD e ao esquema híbrido MOPP/ABV⁴⁶.

Na prática médica, atualmente, a intensidade do tratamento varia de acordo com os fatores prognósticos. Nos estádios iniciais, particularmente naqueles com fatores prognósticos favoráveis, são realizadas terapias menos intensas a fim de diminuir a toxicidade relacionada ao tratamento; a combinação de menos ciclos de QT e radioterapia em doses menores (RT) demonstrou excelentes resultados, com taxas de cura em mais de 90% dos casos⁴⁷⁻⁵⁰. Nos casos avançados, com o esquema ABVD associado à RT em situações específicas, são obtidas taxas de curas de cerca de 70%, portanto foram introduzidos esquemas mais agressivos com o objetivo de aumentar a chance de cura⁵¹⁻⁵⁴.

Dois novos esquemas quimioterápicos foram propostos no tratamento da doença avançada. Ambos são esquemas que utilizam maior número de fármacos, bem como de suas respectivas doses. O esquema BEACOPP (bleomicina, etoposídeo, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina, prednisona) e BEACOPP escalonado (com aumento da dose de etoposídeo, adriamicina, ciclofosfamida) foi proposto pelo grupo alemão; e o esquema Stanford V (mecloretamina, adriamicina, vimblastina, bleomicina, etoposídeo, prednisona) pelo grupo americano^{52,53}.

Embora exista evidência de superioridade do esquema BEACOPP (4 ciclos)/BEACOPP escalonado (4 ciclos) associado ou não à RT em doença avançada, em particular nos pacientes com LH EC III/IV e IPS de alto risco (três ou mais fatores de risco prognóstico), com melhor controle tumoral inicial (melhores taxas de RC e SLD)^{53,54} não foi evidenciada diferença na SG de longo prazo, e ocorre aumento de toxicidade precoce e tardia relacionada ao tratamento, como: 3 a 5% de mortalidade, cerca de 20% com necessidade de hospitalização, 80 a 100% de infertilidade masculina e feminina, menopausa precoce na maioria das mulheres com mais de 25 anos, 3% de leucemias agudas e mielodisplasias (SMD) e provável maior risco de desenvolver segunda neoplasia sólida54-56. Estudo recente comparando ABVD (8 ciclos) e BEACOPP (4)/BEACOPP (4), em pacientes com LH avançado e IPS de baixo risco (entre 0 e 2 fatores de risco prognóstico) também mostrou superioridade do tratamento com BEACOPP, porém deve ser levada em conta a toxicidade relacionada ao tratamento e à morbidade tardia na indicação de BEACOPP neste grupo⁵⁷. Não foi demonstrada diferença na SG em 5 anos no grupo do esquema Stanford V quando comparado ao ABVD⁵⁸.

Dados atualizados do grupo alemão (HD 15) demonstraram que 6 ciclos de BEACOPP escalonado e RT guiada pelo resultado do PET/CT é menos tóxica que BEACOPP escalonado por 8 ciclos (diferenças nos eventos relacionados ao tratamento e neoplasias secundárias)⁵⁹.

Com base nos dados descritos, a intensificação precoce com o esquema BEACOPP foi proposta pelo grupo italiano nos pacientes com LH avançado e que apresentavam PET/CT positivos após dois ciclos de ABVD; essa estratégia evita que a maioria dos pacientes com PET interim negativo seja submetida à toxicidade do esquema BEACOPP⁶⁰.

Tratamento de primeira linha nos estádios iniciais

O esquema quimioterápico de primeira linha no LH é o ABVD (doxorrubicina 25 mg/m², bleomicina 10 mg/m², vimblastina 6 mg/m², dacarbazina 375 mg/m²). Todos os fármacos são administrados pela via endovenosa nos 1° e 15° dias, em ciclos de 28 dias. Todos os pacientes devem ser pré-medicados com cloridrato de ondansetrona 8 mg, EV, dexametasona 20 mg, EV, e difenidramina 25 mg EV, 30 minutos antes da QT. Se ocorrer neutropenia pós-QT, pode-se associar o fator estimulador de colônias de granulócitos humanos (filgrastim). Profilaxia de infecções oportunistas (p. ex., *Pneumocystis jiroveci*) deve ser realizada quando a contagem absoluta de linfócitos estiver igual ou abaixo de 600/mm³.

O critério de exclusão para a utilização do esquema ABVD é a presença de cardiomiopatia com diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Na pequena proporção de pacientes com essa contraindicação deve-se utilizar o esquema C-MOPP ou GIV. No esquema C-MOPP, os fármacos são administrados pela via endovenosa e oral, no 1º e no 8º dia, em ciclos de 28 dias. Ciclofosfamida 650 mg/m², EV, D1 e D8; vincristina 1,4 mg/m², EV, D1 e D8; procarbazina 100 mg/m² VO, D1 ao D14; prednisona 40 mg/m², VO, D1 ao D14 – intervalo de 28 dias. No esquema GIV, a gencitabina é administrada na dose de 1.000 mg/m², EV, no D1 e D8; ifosfamida 1.500 mg/m², EV, do

D1 ao D5; vinorelbina 25 mg/m², EV, no D1 e D8, em ciclos de 21 dias.

Estádios clínicos I e II, sem fatores prognósticos desfavoráveis

Terapia combinada (QT + RT): indicada para pacientes em estádios I e II sem fatores prognósticos desfavoráveis. A associação terapêutica proporciona maior probabilidade de controle local da doença e permite o tratamento de possível doença oculta. A terapia de escolha é constituída por dois ciclos de ABVD seguida de radioterapia RT em campos acometidos pela doença na dose de 20 Gy. O ideal é realizar PET/CT após o 2º ciclo de QT e a partir do resultado optar pela terapêutica adicional.

Em casos selecionados podem ser feitos de quatro a seis ciclos de ABVD, porém ainda não existem evidências suficientes de não inferioridade no uso da QT exclusiva em comparação com o tratamento combinado.

Radioterapia exclusiva não está indicada nos casos de LHC em estádios precoces. Apenas pacientes portadores de LHPLN, EC IA/IIA podem ser tratados com essa modalidade terapêutica.

Estádios clínicos I e II, com fatores prognósticos desfavoráveis

A terapia é constituída por 4 ciclos ABVD com utilização de RT em campos envolvidos (30 Gy) na ausência de doença bulky ou 6 ciclos de ABVD associada à RT nos campos envolvidos (30 Gy) na presença de doença bulky, particularmente em mediastino. O ideal é realizar PET/ CT após o 2º ciclo de QT. Se PET/CT não estiver disponível, todos os pacientes devem ser reavaliados com exames de imagem (CT) após o 4º ciclo de QT.

Em casos selecionados e sem massas bulky, podem ser feitos apenas seis ciclos de ABVD, porém ainda não existem evidências suficientes de não inferioridade no uso da QT exclusiva em comparação com o tratamento combinado.

Tratamento de primeira linha nos estádios avançados

O esquema ABVD por 6 a 8 ciclos (20% requerem 8 ciclos) continua, até o momento, como terapia-padrão para os pacientes com LH avançado (EC III/IV). Porém, quando os pacientes são divididos de acordo com o IPS para doença avançada, esquemas mais agressivos se mostraram benéficos.

Pacientes com idade < 60 anos: neste grupo de pacientes, em especial naqueles com IPS ≥ 3, e se não houver contraindicação, sugerem-se ambos os tratamentos: BEACOPP escalonado × 6 e RT em doença residual PET/ CT+ ou 2 ciclos ABVD, e se PET+ alterar para BEACOPP.

Pacientes ≥ 60 anos, independentemente do IPS: o tratamento consiste de QT com 6 a 8 ciclos de ABVD. O benefício de realizar RT nos sítios de doença bulky deve ser avaliado, visto que o uso da radioterapia em doença avançada é controverso. Realizar o PET/CT após o 6º ci-

clo de QT e se PET/CT+ optar pela RT adicional. Se PET não disponível, todos os pacientes devem ser reavaliados com exames de imagem (CT) após o 4º ciclo de QT. Este tratamento também pode ser utilizado para pacientes com menos de 60 anos.

Tratamento de portadores de HIV/aids

O mesmo tratamento citado anteriormente, com exceção do uso do BEACOPP, é indicado no serviço, de acordo com estádios clínicos e fatores prognósticos. Agentes antirretrovirais de alta eficácia e fator de crescimento hematopoético (G-CSF) sempre são associados à QT⁶¹. Adicionalmente, a profilaxia de infecções oportunistas (p. ex., Pneumocystis jiroveci) deve ser realizada, a depender da contagem de linfócitos CD4, bem como portadores crônicos de HBV e HCV devem receber terapia profilática (p. ex., lamivudina) para prevenir reativação do HBV.

Monitoração após término do tratamento

A monitoração após o tratamento tem como objetivos a detecção precoce de recidiva tumoral e o aparecimento de complicações tardias decorrentes do tratamento. Como o risco de recidiva é maior, nos primeiros dois anos após o término do tratamento, a monitoração deve ser mais frequente durante esse período. Recentemente, novos critérios foram propostos por Cheson et al. e preconizam a realização de uma cuidadosa história clínica, exame físico e avaliação laboratorial no acompanhamento dos pacientes. Exames de imagem devem ser realizados de acordo com a indicação clínica e não rotineiramente. Avaliações clinicolaboratoriais devem ser realizadas a cada 3 meses, nos 2 primeiros anos, a cada 6 meses, nos três anos subsequentes, e partir de então anualmente²⁹.

A monitoração e o rastreamento de complicações tardias secundárias ao tratamento devem ser particularizados a depender do tipo de terapia oferecida, a idade e o sexo do paciente à época do tratamento. A ocorrência de eventos secundários ao tratamento estende-se por décadas do fim do tratamento, portanto os pacientes devem ser acompanhados indefinidamente, já que, enquanto a mortalidade pelo LH tem diminuído, os efeitos tardios decorrentes do tratamento têm aumentado⁶². Embora mudanças terapêuticas, para diminuição de toxicidade, com menor utilização de agentes alquilantes e dose de radioterapia tenham sido introduzidas, as principais sequelas clínicas são as que envolvem os sistemas cardiovascular e endócrino, e as mais graves estão relacionadas ao aparecimento de segundas neoplasias sólidas ou hematológicas.

Aparentemente, o risco de segunda neoplasia é maior nos pacientes tratados com radioterapia exclusiva ou com terapia combinada⁶². Em pacientes jovens do sexo feminino tratados com radioterapia mediastinal, principalmente nas nuligestas, existe risco aumentado de câncer de mama. Essas pacientes devem iniciar após 10 anos do término da terapia avaliação com exame clínico periódico das mamas, ultrassonografia mamária, mamografia e, se indicado, ressonância magnética das mamas. Outra neoplasia sólida associada ao tratamento combinado é o câncer de pulmão. Todo paciente tratado com terapia tipo MOPP ou BEACOPP ou Stanford V, que incluem agentes alquilantes, tem risco aumentado de leucemia aguda e SMD secundária ao tratamento. A monitoração com hemogramas e/ou avaliação medular é necessária, embora a maior parte destas leucemias tenha pobre resposta a terapêuticas convencionais disponíveis.

Pacientes tratados com QT tipo ABVD têm risco cardiovascular aumentado, principalmente se foram também submetidos à radioterapia mediastinal. Nesses casos, é fundamental a monitoração e o tratamento agressivo de outros fatores de risco para coronariopatias (sedentarismo, tabagismo, diabetes melito e hipercolesterolemia) que possam estar presentes ou serem detectados durante o seguimento clinicolaboratorial. Todo paciente que realizou radioterapia no setor supradiafragmático deve ser rastreado para possível aparecimento de insuficiência da atividade fisiológica da glândula tireoide.

Terapia de resgate

A terapia de resgate é instituída nos pacientes com recidiva após obtenção de resposta clínica completa e nos que não apresentaram resposta clínica completa ou tiveram progressão da doença durante a vigência do tratamento primário. Nesses casos, os esquemas quimioterápicos são utilizados para se tentar induzir uma nova resposta completa⁶³. Ainda, na indicação do tipo de terapia de resgate deve-se considerar os pacientes tratados com radioterapia exclusiva, os que foram tratados apenas com QT e os submetidos ao tratamento combinado.

Recidiva após RT exclusiva

Nos poucos pacientes com indicação de tratamento radioterápico exclusivo e que recidivam, a terapia de resgate de escolha é o esquema ABVD, por 6 ciclos.

Recidiva após terapia combinada ou QT exclusiva

O tratamento ideal para pacientes que recidivam após o tratamento quimioterápico inicial depende do esquema citotóxico previamente utilizado e dos resultados obtidos. As recidivas podem ser divididas em precoces, que ocorrem entre 3 a 12 meses após a obtenção da resposta completa, e recidivas tardias, que ocorrem após 12 meses da obtenção da resposta completa. Ambas estão associadas com pior prognóstico, em particular os casos que apresentam recidiva precoce, presença de sintomas B, doença em sítios extranodais e em áreas previamente irradiadas. Nesses casos, e naqueles com doença refratária, que incluem os pacientes com progressão durante o tratamento inicial, a melhor opção terapêutica é a QT em altas doses seguida de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) provenientes do próprio paciente⁶³.

Portanto, a terapia de resgate é utilizada para se demonstrar sensibilidade à QT e obter citorredução antes do TCTH. Os esquemas de QT de segunda linha utilizados nesse grupo devem incluir quimioterápicos não utilizados previamente, tais como: ifosfamida, gencitabina, vinorelbina, citarabina, cisplatina, carboplatina, etoposídeo⁶⁴⁻⁶⁷. No serviço, é utilizado o esquema GIV (gencitabina 1.000 mg/m² D1 e D8, ifosfamida 1.500 mg/m² D1 a D5 associado a mesna (dose = 60% da dose da ifosfamida) e vinorelbina 25 mg/m² D1 e D8, por 2 a 4 ciclos). Idealmente, a coleta de células-tronco hematopoéticas deve ser realizada após o 1º ou o 2º ciclo de QT de resgate. Outros esquemas de resgate utilizados são DHAP (dexametasona, citarabina e cisplatina) e ICE (ifosfamida, carboplatina e etoposide).

O objetivo da QT de resgate é a obtenção de RC ou RP e esta deve ser avaliada com PET/CT sempre que possível antes do TCTH. Durante o TCTH os regimes de condicionamento mais utilizados são BEAM (BCNU, etoposide, citarabina e melfalano) e CBV (ciclofosfamida, BCNU e etoposide).

Exceção ao tratamento citado são os casos que apresentam recidiva linfonodal isolada, em área não irradiada previamente, sem sintomas B e que ocorrem após 12 meses do término do tratamento. Esses casos podem se beneficiar apenas de tratamento com RT, reservando-se a QT de resgate seguida de QT em altas doses com TCTH, se houver nova recidiva.

Terapias paliativas

Os pacientes recidivados ou refratários com contraindicação à QT em altas doses e TCTH devem ser encaminhados para protocolos clínicos, se disponíveis, ou QT paliativa. Essa conduta também deve ser adotada para os pacientes que recidivam após QT em altas doses seguida de TCTH.

Particularmente, nas recidivas após QT em altas doses o tratamento deve ser realizado com cautela, considerando os efeitos tóxicos decorrentes dos tratamentos prévios, por exemplo, monoterapia com gencitabina 1.000 mg/m², EV, D1, D8, D15; vinorelbina 25 mg/m², EV, D1 e D868. Outras drogas que recentemente foram aprovadas para uso no LH recidivado pós-transplante são brentuzimab vedotin e everolimo (se disponíveis).

Os pacientes jovens com doador compatível devem ser encaminhados para transplante alogênico de preferência não mieloablativo ou para transplante haploidêntico.

Tratamentos em investigação

Embora a taxa de cura em HL seja elevada, continuam sendo pesquisadas novas maneiras de se tratar a minoria de pacientes refratária ou que recidiva após o tratamento. Muitas terapias promissoras estão atualmente sob investigação em ensaios clínicos para HL incluindo: bendamustina (Treanda®), everolimo (Afinitor®), lenalidomida (Revlimid®), mocetinostat (MGCD0103®), panobinostat (Faridak®), temsirolimo (Torisel®) e nilumumab. Vale ressaltar que ensaios clínicos mostraram benefício em pacientes recidivados após QT em altas doses seguida de infusão de células-tronco hematopoéticas em que a terapia com brentuximab vedotin (Adcetris®) foi administrada. Inclusive está em avaliação a introdução de brentuximabe vedotin em esquemas de primeira linha associada ao AVD.

Considerações finais

- O LH é um tumor hematológico que acomete predominantemente adultos jovens.
- Clinicamente, manifesta-se como adenomegalias progressivas, usualmente de localização cervical ou intratorácica.
- Sintomas sistêmicos como febre, emagrecimento, sudorese noturna e prurido podem acompanhar o quadro.
- O diagnóstico deve ser firmado por biópsia excisional da lesão suspeita e exame anatomopatológico com avaliação imuno-histoquímica.
- Todos os pacientes devem ser adequadamente estadiados antes do início da terapia específica; se possível PET/CT deve ser realizada ao diagnóstico.
- Se PET/CT ao diagnóstico foi realizada, não é necessária BMO.
- O tratamento do LH consiste de QT associada ou não à RT e com adequado tratamento podem ser obtidas altas taxas de cura; > 90% nos casos com doença inicial e cerca de 70% nos casos avançados.
- Atualmente, esquemas de QT mais agressivos são indicados para tratar pacientes com estádios avançados da doença.
- Nos pacientes resistentes ao tratamento e naqueles que recaem, a melhor opção de tratamento é a QT de resgate seguida de QT em altas doses e TCTH provenientes do próprio paciente.
- Pacientes com LH recidivado após TCTH e com doador compatível devem ser encaminhados para TCTH alogênico, de preferência não mieloablativo, ou TCTH haploidêntico.
- Para pacientes que recaem após TCTH e não têm doador compatível está indicada a terapia com brentuximab vedotin (Adcetris®).

Referências bibliográficas

- Cossman J, Annunziata CM, Barash S, Staudt L, Dillon P, He WW, et al. Reed-Sternberg cell genome expression supports a B-cell lineage. Blood. 1999;94:411-6.
- Stein H, Delsol G, Pileri S, Said J. Hodgkin lymphoma. In: Swerdlow SH, Campos E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoide Tissues. Lyon: IARC Press, 2008. pp. 322-34.
- Lukes RJ, Butler JJ. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. Cancer Res. 1966;26:1063-81.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms. A proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994; 84:1361-92.
- Ministério da Saúde/ Instituto Nacional de Câncer/ Coordenação de Prevenção e Vigilância/ Divisão de Vigilância e Análise de Situação. Estimativa de Câncer no Brasil, 2014. Rio de Janeiro: INCA, Brasil, 2014. Disponível em http://www. inca.gov.br/estimativa [Acesso em 18 mar 2015].
- Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al.; HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood. 2010;116(19):3724-34.

- Cancer incidence Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Registries Research Data. US Department of Health and Human Services National Cancer Institute (NCI). April 15 2014. Bethesda, Maryland. Disponível em: http://seer.cancer.gov [Acesso em 18 mar 2015].
- Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer. 2011;105(11):1684-92.
- Alexander FE, Lawrence DJ, Freeland J, Krajewski AS, Angus B, Taylor GM, Jarrett RF. An epidemiologic study of index and family infectious mononucleosis and adult Hodgkin's disease (HD): evidence for a specific association with EBV+ve HD in young adults. Int J Cancer. 2003;107:298-302.
- Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, Hamilton-Dutoit S, Frisch M, Zhang JS, Madsen M, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. N Engl J Med. 2003;349(14):1324-32.
- Goldin LR, Pfeiffer RM, Gridley G, Gail MH, Li X, Mellemkjaer L, et al. Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. Cancer. 2004;100:1902-
- Wang SS, Slager SL, Brennan P, Holly EA, De Sqanjose S, Bernstein L, et al. Family history of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL), a pooled analysis of 10,211 cases and 11,905 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). Blood. 2007;109:3479-88.
- Kuppers R, Rajwsky K, Zhao M, Simons G, Laumann R, Fischer R, Hansmann ML. Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. Proc Natl Acad Sci USA. 1994;91:10962-6.
- Schmitz R, Stanelle J, Hansmann ML, Kuppers R. Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Annu Rev Pathol. 2009;4:151-74.
- Rui L, Emre NC, Kruhlak MJ, Chung HJ, Steidl C, Slack G, et al. Cooperative epigenetic modulation by cancer amplicon genes. Cancer Cell. 2010;18(6):590-605.
- Martin-Subero JI, Klapper W, Sotnikova A, Callet-Bauchu E, Harder L, Bastard C, et al.; Deutsche Krebshilfe Network Project Molecular Mechanisms in Malignant Lymphomas. Chromossomal breakpoints affecting immunoglobulin loci are recurrent in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin lymphoma. Cancer Res. 2006;66:10332-8.
- Gandhi MK, Tellam JT, Khanna R. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's lymphoma. Br J Haematol. 2004;125:267-81.
- Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment. J Clin Oncol. 2011;29:1812-26.
- Ishida T, Ishii T, Inagaki A, Yano H, Komatsu H, Iida S, et al. Specific recruitment of CC chemokine receptor 4-positive regulatory T cells in Hodgkin lymphoma fosters immune privilege. Cancer Res. 2006;66:5716-22.
- Steidl C, Lee T, Shah SP, Farinha P, Han G, Nayar T, et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2010;362:875-85.
- Brune V, Tiacci E, Pfeil I, Döring C, Eckerle S, van Noesel CJ, et al. Origin and pathogenesis of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma as revealed by global gene expression analysis. J Exp Med. 2008;205(10):2251-68.
- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's disease Staging Classification. Cancer Res. 1971;31:1860-1.
- Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol. 1989;7:1630-6.
- Even-Sapir E, Israel O. Gallium-67 scintigraphy: a cornerstone in functional imaging of lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003;30:(Suppl 1):S65-81.
- Paul R. Comparison of fluorine-18-2-fluorodeoxyglucose and gallium-67 citrate imaging for detection of lymphoma. J Nucl Med. 1987;28:288-92.
- Wirth A, Seymour JF, Hicks RJ, Ware R, Fisher R, Prince M, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy, and conventional staging for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. Am J Med. 2002;112:262-8.
- Friedberg JW, Fischman A, Neuberg D, Kim H, Takvorian T, Ng AK, et al. PET-FDG is superior to gallium scintigraphy in staging and more sensitive in the follow-up of patients with de novo Hodgkin lymphoma: a blinded comparison. Leuk Lymphoma. 2004;45:85-92.
- Hoekstra OS, van Lingen A, Ossenkoppele GJ, Golding R, Teule GJ. Early response monitoring in malignant lymphoma using fluorine-18 fluorodeoxyglucose single-photon emission tomography. Eur J Nucl Med. 1993;20:1214-7.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non- Hodgkin lymphoma: The Lugano Classification. J Clin Oncol. 2014;32:3059-68.
- Tubiana M, Henry-Amar M, Card P, Burgers JM, Hayat M, van der Schueren E, et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964-1987. Blood. 1989;73:47-56.
- NCCN clinical practice guidelines in oncology: Hodgkin lymphoma. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, version 2.2014. Disponível em: http://www.nccn.org [Acesso em 18 mar 2015].

- Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med. 1998;339:1506-14.
- Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progressionfree survival in Hodgkin lymphoma. Blood. 2006;107:52-9.
- Zinzani PL, Tani M, Fanti S, Alinari L, Musuraca G, Marchi E, et al. Early positron emission tomography (PET) restaging: a predictive final response in Hodg-kin's disease patients. Ann Oncol. 2006;17:1296-300.
- Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, et al. Early interim 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian–Danish study. J Clin Oncol. 2007;25:3746-52.
- Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CCG, Pitella FA, Delbeke D, Izaki M, et al. 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. Journal of Nuclear Medicine. 2010;51:1337-43.
- Kaplan HS. Clinical evaluation and radiotherapeutic management of Hodgkin's disease and the malignant lymphomas. N Engl J Med. 1968;278:892-9.
- DeVita VT Jr, Simon RM, Hubbard SM, Young RC, Berard CW, Moxley JH, et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Ann Intern Med. 1980;92:587-95.
- Longo DL, Young RC, Wesley M, Hubbard SM, Duffey PL, Jaffe ES, et al. Twenty years of MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 1986;4:1295-306.
- Bonadonna, G., Zucali R., Monfardini S., De Lena M., Uslenghi C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with Adriamycin, bleomycin, vinblastine and imidazole carboxamide versus MOPP. Cancer. 1975;36:252-9.
- Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A. Alternating noncross resistant combination chemotherapy with ABVD and MOPP in stage IV Hodgkin's disease: A report of eight year results. Ann Intern Med. 1986;104:739-46.
- Klimo P, Connors JM. MOPP/ABV hybrid program: combination chemotherapy based on early introduction of seven effective drugs for advanced Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 1985;3:1174-82.
- Glick JH, Young ML, Harrington D, Schilsky RL, Beck T, Neiman R, et al. MOPP/ ABV hybrid chemotherapy for advanced Hodgkin's disease significantly improves failure-free and overall survival: the eight year results of the intergroup trial. J Clin Oncol. 1998:16:19-26.
- Viviani S, Bonadonna G, Santoro A, Bonfante V, Zanini M, Devizzi L, et al. Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease: ten-year results. J Clin Oncol. 1996;14:1421-30.
- Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RJ, Connors JM, et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. J Clin Oncol. 2003;21:607-14.
- Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, Zucali R, Viviani S, Villani F, et al. Longterm results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. J Clin Oncol. 1987;5:27-37.
- Nissen NI, Nordentoft AM. Radiotherapy versus combined modality treatment of stage I and II Hodgkin's disease. Cancer Treat Rep. 1982;66:799-803.
- 48. Engert A, Schiller P, Josting A, Herrmann R, Koch P, Sieber M, et al.; German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol. 2003;21:3601-8.
- Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. J Clin Oncol. 2004;15;22:2835-41.
- Eich HT, Diehl V, Gorgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11trial. J Clin Oncol. 2010;28:4199-206.
- Somers R, Carde P, Henry-Amar M, Tarayre M, Thomas J, Hagenbeek A, et al. A randomized study in stage IIIB and IV Hodgkin's disease comparing eight courses of MOPP versus an alteration of MOPP with ABVD: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group and Groupe Pierre-et-Marie-Curie controlled clinical trial. J Clin Oncol. 1994;12:279-87.

- Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, Bartlett NL, Brown BW, Rosenberg SA. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. J Clin Oncol. 2002;20:630-7.
- Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al.; German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Standard and increased-dose BEA-COPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med. 2003;348:2386-95.
- Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig WD, et al. Escaleteddose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. J Clin Oncol. 2009;27:4548-54.
- Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, et al.;
 Michelangelo Foundation; Gruppo Italiano di Terapie Innovative nei Linfomi;
 Intergruppo Italiano Linfomi. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. N Engl J Med. 2011;365:203-12.
- Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A, et al.; HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. J Clin Oncol. 2009;27(5):805-11.
- 57. Mounier N, Brice P, Bologna S, Briere J, Gaillard I, Heczko M, et al.; Lymphoma Study Association (LYSA). ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles ≥ 4 baseline): final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. Ann Oncol. 2014;25:1622-8.
- Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, Jack A, Mead B, Hancock BW, et al. Randomized comparison of the stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. J Clin Oncol. 2009;27:5390-6.
- 59. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al.; German Hodgkin Study Group; Swiss Group for Clinical Cancer Research; Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2012;379:1791-9.
- Gallamini A, Patti C, Viviani S, Rossi A, Fiore F, Di Raimondo F, et al.; Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi (GITIL). Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with an interim-PET positive after two ABVD courses. Br J Haematol. 2011;152:551-60.
- Tanaka PY, Pessoa Jr VP, Pracchia LF, Buccheri V, Chamone DAF, Calore EE. Hodgkin Lymphoma among patients infected with HIV in post-HAART era. Clin Lymphoma. 2007;7:364-8.
- Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-Term Cause-Specific Mortality of Patients Treated for Hodgkin's Disease. J Clin Oncol. 2003;21:3431-9.
- Cavalli FG. Hodgkin's disease: treatment of relapsed disease. Ann Oncol. 2002;13(Suppl 4):159-62.
- Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. Haematologica. 2007;92:35-41.
- Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, Taper J, Gottlieb D, Bradstock KF. Outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy in relapsed and refractory non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol. 2006;17(Suppl 4):25-30.
- Cortez AJP, Dulley FL, Saboya R, Mendrone Jr. A, Filho UA, Coracin FL, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in classical Hodgkin's lymphoma. Rev Bras Hematol Hemoter. 2011;33:10-4.
- Ranea M, Monsef I, von Tresckow B, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/ refractory Hodgkin lymphoma. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 20; 6:CD009411.
- Pracchia LF, Linardi CCG, Buccheri V. Gemcitabina e ifosfamida no tratamento do linforna de Hodgkin refratário ou recidivado após múltiplas terapias. Rev Bras Hematol Hemoter. 2007;29:422-4.
- Santos FM, Pracchia LF, Linardi CGC, Buccheri V. Treatment of Hodgkin's lymphoma after failure of autologous stem cell transplant. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008;30: 266-71.

Leucemia Linfocítica Crônica

30

Valeria Buccheri

SUMÁRIO

Definição, 311

Dados epidemiológicos, 311

Etiologia e fisiopatologia, 311

Quadro clínico, 312

Diagnóstico e exames complementares, 313

Estadiamento clínico, 317

Fatores prognósticos, 317

Tratamento, 319

Estratégia watch and wait, 320

Devem ser tratados, 320

Tratamento de segunda linha para LLC, 321

Transplante de medula óssea em LLC - indicações, 321

Considerações finais, 321

Referências bibliográficas, 322

Definição

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é definida como uma doença maligna dos linfócitos B maduros com acúmulo de células clonais no sangue periférico, medula óssea e tecidos linfoides, e por importante heterogeneidade nas manifestações clínicas e biológicas. Em uma parte dos casos a doença se manifesta principalmente pela presença de linfadenopatias, sendo denominada linfoma linfocítico de células pequenas. Ambos, a LLC e o linfoma linfocítico de células pequenas, são diferentes manifestações da mesma doença e, consequentemente, são conduzidos da mesma maneira.

Dados epidemiológicos

A LLC é a mais comum das leucemias no Ocidente, constituindo 30% de todos os casos, e representa cerca de 7% das neoplasias crônicas de células das linhagens B, T e NK¹. A doença é mais frequente em pessoas entre 67 a 72 anos (mediana de idade ao diagnóstico de 71 anos); 10 a 15% dos pacientes apresentam a doença com menos de 55 anos, mas é rara antes da quarta década. Por causa da realização de exames de rotina com mais frequência, atualmente o diagnóstico tem sido feito em indivíduos

mais jovens, em geral assintomáticos, e ocorre o aumento exponencial na incidência com a idade (mais de 30 casos/100 mil/ano em indivíduos com mais de 80 anos).

Dados do SEER Cancer Statistics Review mostram que, nos Estados Unidos, o número de novos casos é de 4,5 por 100 mil homens e mulheres por ano; o número de mortes é de 1,4 por 100 mil homens e mulheres por ano. Essas taxas foram ajustadas pela idade e baseadas em casos e mortes que ocorreram entre 2008 e 2012. A porcentagem dos sobreviventes em 5 anos ou mais na LLC é de 81,7% (dados de 2005 a 2011)².

Dados o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimam que no Brasil, no ano de 2014, tenham ocorrido 5.050 casos novos de leucemia em geral para homens e 4.320 para mulheres. Esses números correspondem ao risco estimado de 5,2 casos novos para cada 100 mil homens e 4,2 para cada 100 mil mulheres, porém infelizmente não há dados sobre a incidência ou a mortalidade de LLC no Brasil, desde que não há discriminação entre os casos de leucemias mieloides e linfoides, agudas e crônicas, respectivamente³.

A LLC é mais frequente no sexo masculino, com uma razão de sexo H:M de 2:1^{1,2}. A LLC ocorre principalmente nos países ocidentais e é pouco comum no Japão e em outros países asiáticos².

Etiologia e fisiopatologia

Não existem fatores etiológicos claros na LLC. Também não foi identificada associação dessa patologia com exposição a radiação ionizante e substâncias químicas, sendo a única forma de leucemia não associada à explosão da bomba atômica⁴.

Um dos principais fatores de riscos associados com LLC é a história familiar, que representa a interação entre exposição ambiental, comportamento individual e suscetibilidade genética. Atualmente, várias linhas de evidência sugerem um componente genético hereditário para o risco de LLC, sendo o risco familiar um dos maiores comparado a qualquer outro câncer. Cerca de 5 a 10% dos pacientes têm predisposição familiar documentada e estudos iniciais demonstraram que indivíduos com fami-

liares em primeiro grau com LLC apresentam um risco três vezes maior de desenvolver LLC ou outra doença linfoproliferativa que a população geral^{5,6}. Vale ressaltar que nesses pacientes a mediana de idade ao diagnóstico é de 58 anos. Em estudo de base populacional mais recente na Suécia, Goldin et al. reportam risco 8,5 vezes maior de desenvolver LLC em familiares de pacientes com a doença e risco 1,9 vez maior de desenvolver um linfoma não Hodgkin. Apesar do risco aumentado em familiares de primeiro grau, o risco absoluto para se desenvolver LLC ou outro linfoma indolente é ainda muito baixo⁷.

Com o advento de técnicas de citometria de fluxo de alta sensibilidade, em uma pequena proporção de indivíduos podem ser encontrados menos de 5×10^9 /L de linfócitos B no sangue periférico (SP), porém com imunofenótipo específico da LLC. Nesses casos, e na ausência de linfadenomegalia ou organomegalia, de citopenias ou sintomas relacionados à doença, o diagnóstico é de linfocitose B monoclonal (MBL)8. A MBL com fenótipo de LLC pode ser encontrada em 3,5% dos adultos com hemogramas normais e em 10 a 17% dos indivíduos com dois ou mais familiares de primeiro grau com LLC9,10. Porém, considerando indivíduos acima de 60 anos, a MBL é encontrada em 5 a 8% dos indivíduos com hemogramas normais e em 14% dos indivíduos com aumento absoluto de linfócitos B; a maioria sem relação com a progressão para LLC. A taxa de progressão estimada para LLC que requer tratamento nas pessoas com MBL e linfocitose é de 1% ao ano, enquanto os indivíduos com MBL e contagem linfocitária normal têm risco muito baixo de progressão. Semelhante à LLC, a prevalência da MBL aumenta com a idade, há predominância do sexo masculino e presença das mesmas anormalidades genéticas em taxas similares às encontradas nas células da LLC11,12.

A patogênese da LLC é complexa e, embora alguns passos tenham sido elucidados, a maioria ainda não é conhecida. Houve clara mudança da pesquisa em LLC, que inicialmente era orientada pela clínica e agora é baseada na Biologia. A LLC foi definida por Dameshek, em 1967, como uma doença resultante do acúmulo de linfócitos B morfologicamente maduros, mas imunologicamente incompetentes13. Em seguida, foi proposto que essa doença se caracterizava pelo acúmulo de células com baixa taxa proliferativa e um defeito na morte celular programada ou apoptose; 90% dos casos mostram a expressão aumentada da proteína Bcl-2 pela regulação negativa dos microRNA, como miR15a e miR16-1, afetando a via intrínseca da apoptose e também pelo acúmulo de células B resistentes à indução da apoptose mediada pelo Fas, na via extrínseca da apoptose14,15.

Desde o final dos anos 1990, estudos do sequenciamento do gene da cadeia pesada da imunoglobulina (IgH) evidenciaram que cerca de 50% dos pacientes com LLC apresentam células B com hipermutações somáticas na região variável desse gene (MV_HIg), preferencialmente nas regiões VH1, VH3 e VH4. A outra metade dos casos é caracterizada pela ausência de mutações (NMV_HIg). A presença de mutações indica que possivelmente essas células leucêmicas sejam derivadas de células B de memória, isto é, já entraram em contato com um antígeno durante a história natural da doença e são encontradas no centro germinativo, enquanto os casos não mutados se originariam de células B virgens encontradas no centro pré-germinativo. Esses estudos também mostraram que os pacientes NMV_HIg têm o curso clínico da doença mais agressivo e menor sobrevida quando comparados com os pacientes MV_HIg. Portanto, a presença de hipermutações somáticas no gene V_HIg sugere ter valor prognóstico expressivo¹⁶.

Adicionalmente, as células de pacientes com LLC contem receptores de células B (BCR) funcionais na superfície como resultado de rearranjos produtivos dos genes da imunoglobulina (Ig) e a sinalização está envolvida em muitos processos celulares, que incluem crescimento, diferenciação, sobrevivência, migração e adesão celular. Nas células da LLC, a ativação constitutiva do BCR resulta no aumento da expressão de SYK, LYN, tirosina quinase de Bruton (BTK) e PI3K quinase seguida de várias outras ações intracelulares, todas envolvidas nas vias de sinalização que promovem crescimento, sobrevivência, diferenciação e migração, fundamentais no desenvolvimento e na manutenção dessa patologia^{11,17,18}.

Atualmente acredita-se que praticamente todos os casos de LLC sejam precedidos por uma MBL anos antes do diagnóstico e que a progressão para LLC envolve uma resposta anormal à estimulação antigênica, participação de anormalidades citogenéticas, de alterações genéticas adicionais e do microambiente tumoral¹⁹. Também foram identificados vários genes mutados que são componentes-chave de quatro importantes vias de sinalização celular envolvidas no controle do ciclo celular e do dano ao DNA (ATM, TP53), na via de sinalização Notch (NOTCH1, FBXW7), na via inflamatória (MYD88, DDX3X, MAPK1) e no processamento e splicing do RNA (SF3B1, DDX3X). Portanto, a origem das células B clonais ocorreria na célula-tronco hematopoética e o evento leucêmico seria iniciado por alterações genômicas específicas que causam deleção dos genes microRNA e aumentam a resistência das células B à apoptose e que a transformação para LLC clínica ocorreria por eventos leucêmicos adicionais adquiridos durante o estádio de células B maduras²⁰.

Quadro clínico

Atualmente, cerca de 50% dos pacientes com LLC são assintomáticos ao diagnóstico e a doença é detectada durante avaliação clínica e laboratorial de rotina. Esses casos estão limitados ao encontro de linfocitose em sangue periférico, que pode ou não estar associada à presença de adenomegalia, esplenomegalia e hepatomegalia. Em geral, o exame físico é normal em 20 a 30% dos pacientes, porém com a progressão da doença a maioria apresenta linfadenopatia, esplenomegalia e/ou hepatomegalia. Quando ocorre envolvimento ganglionar, pode-se encontrar desde aumento linfonodal discreto até adenomegalias ma-

ciças, que geralmente são simétricas e podem acometer todas as cadeias ganglionares.

Manifestações de comprometimento da medula óssea, como anemia ou trombocitopenia, são encontradas ao diagnóstico em aproximadamente 15% dos pacientes. Astenia, sudorese noturna, febre de origem indeterminada e sangramentos nos casos mais avançados são os sintomas mais frequentemente encontrados. Raramente ocorre infiltração pulmonar e de sistema nervoso central.

O aumento na incidência de infecções resulta principalmente da hipogamaglobulinemia, em particular decorrentes da diminuição dos níveis séricos de IgG, que é comumente encontrada em pacientes com LLC, com doença avançada.

Os fenômenos autoimunes decorrentes de uma alteração no sistema imune e da perda dos mecanismos regulatórios das células T ocorrem em cerca de 20 a 30% dos pacientes com LLC. Deve ser investigada a ocorrência de anemia hemolítica autoimune (AHAI) e púrpura trombocitopênica imunológica (PTI). Aplasia pura da série vermelha caracterizada pelo aparecimento de anemia importante, sem aumento do número de reticulócitos e na ausência de neutropenia e plaquetopenia é rara⁸. AHAI e PTI podem também ser desencadeadas pelo tratamento, após o uso de análogos da purina. Além disso, outras alterações autoimunes estão associadas com o tratamento com análogos da purina: o pênfigo paraneoplásico, que inclui o penfigoide bolhoso e o angioedema adquirido.

Durante a evolução da doença, em uma parcela dos casos pode ocorrer transformação da LLC para outra doença linfoide maligna agressiva. Entre essas, a síndrome de Richter ocorre em cerca de 5% dos casos e se caracteriza clinicamente pelo crescimento rápido de linfadenomegalias, hepatoesplenomegalia, febre, perda de peso, anemia, trombocitopenia e o diagnóstico é realizado por exame anatomopatológico desses tecidos, que evidenciam a transformação para um linfoma não Hodgkin difuso de células grandes B. Em alguns casos essa transformação ocorre unicamente no sangue periférico e/ou na medula óssea com aparecimento de células grandes com cromatina frouxa, presença de vários nucléolos e citoplasma basófilo. Pode ocorrer também evolução da doença para leucemia pró-linfocítica, que está associada com o aparecimento de anemia progressiva, trombocitopenia, presença de mais de 55% de pró-linfócitos em sangue periférico e de resistência progressiva à terapia realizada. Menos frequente é a transformação da LLC para linfoma de Hodgkin.

Os pacientes com LLC apresentam risco aumentado para desenvolver uma segunda neoplasia relacionada às alterações imunológicas presentes na doença e como consequência da terapia administrada, sendo a pele, o trato respiratório e o trato gastrintestinal os sítios mais acometidos.

Diagnóstico e exames complementares

A partir de 2008 foram adotados os critérios diagnósticos definidos pelo International Workshop on CLL (iwCLL)8, que atualizaram os critérios diagnósticos elaborados pelo grupo de trabalho do National Cancer Institute, de 1996²¹. Posteriormente, alguns critérios foram reexaminados pelo grupo de trabalho da European Society of Medical Oncology (ESMO)²². Atualmente, para se ter um diagnóstico de LLC, é imprescindível encontrar:

- Presença no sangue periférico (SP) de linfócitos B monoclonais maior ou igual a 5 × 10⁹/L (5.000/mcL), por mais de 3 meses, e com presença de menos de 55% de pró-linfócitos.
- Os linfócitos leucêmicos são células maduras, morfologicamente pequenas com citoplasma escasso, núcleo denso, cromatina condensada e ausência de nucléolos.
- Avaliação por citometria de fluxo mostra que esses linfócitos coexpressam o antígeno CD5 e antígenos de superfície da célula B CD19, CD20, CD23 e monoclonalidade para uma das cadeias leves da Ig (kappa ou lâmbda). A densidade antigênica de CD20 e CD79b são caracteristicamente baixas quando comparadas às células B normais.

A definição de linfoma linfocítico de células pequenas requer a presença de linfadenopatias, o número de linfócitos no SP não pode exceder 5 × 10⁹/L e não devem ser evidenciadas citopenias decorrentes da infiltração da medula óssea (MO). O diagnóstico é confirmado por avaliação histopatológica de biópsia de linfonodo suplementada por avaliação imuno-histoquimica⁸.

Além da história e do exame físico com cuidadosa palpação de todas as áreas linfonodais periféricas, baço e fígado, outros exames devem ser realizados ao diagnóstico: hemograma completo, avaliação das funções hepática e renal, ácido úrico, DHL, eletroforese de proteínas, dosagem de imunoglobulinas, beta-2 microglobulina, TAD e pesquisa de anticorpos irregulares. A dosagem de imunoglobulinas pode ser informativa em pacientes que apresentam infecções recorrentes. Em pacientes anêmicos, uma contagem de reticulócitos, teste de Coombs e haptoglobina devem ser realizados para diagnosticar possível anemia hemolítica. Sorologia para HIV, hepatites B e C e citomegalovírus, em particular nos pacientes a serem tratados com quimioimunoterapia. Ultrassom de abdome e pelve e radiografia de tórax e, se indicado, tomografias computadorizadas (TC) de abdome e tórax, também devem ser incluídos se houver sinais e sintomas decorrentes da presença de grandes massas linfonodais.

Aspirado de MO e biópsia de medula óssea (BMO) não são requisitos para diagnóstico. BMO e mielograma devem ser realizados antes de se iniciar o tratamento e em pacientes com citopenias, para diagnóstico diferencial entre citopenias imunomediadas ou decorrentes da infiltração da MO. A avaliação do status mutacional do gene da região V_HIg, CD38 e Zap70, na maioria das vezes não é indicada.

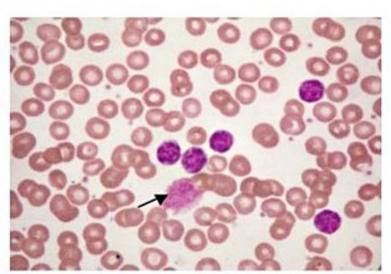
Por outro lado, a realização de citogenética convencional (cariótipo por banda G) e citogenética molecular (FISH interfásico) para a identificação de alterações, tais como deleção do cromossomo 17 na banda p13, deleção 11(q22-q23), trissomia do cromossomo 12 e deleção 13(q14.3) tem valor prognóstico e pode influenciar decisões terapêuticas. Essa avaliação pode ser realizada ao diagnóstico e sempre que houver necessidade de iniciar uma terapêutica e em todos os casos de recidiva ou progressão da doença.

Nos esfregaços de sangue periférico de pacientes com LLC, na maioria dos casos, morfologicamente encontram-se linfócitos pequenos, pouco maiores que os eritrócitos, com núcleo regular e cromatina condensada, sem nucléo-lo evidente, citoplasma escasso e ligeiramente basófilo e sem granulações específicas. Além disso, o número de pró-linfócitos (linfócitos de tamanho médio com citoplasma mais abundante, cromatina densa e nucléolo evidente) é menor que 10% (Figura 1). Esses casos são classificados como formas típicas da LLC.

Em alguns casos, a morfologia pode ser atípica e incluem dois grupos: (i) LLC atípica; e (ii) LLC com aumento de pró-linfócitos (LLC/PL). Na LLC atípica, linfócitos maiores e mais pleomórficos são visualizados e essa entidade é definida pela presença de mais de 15% de células com núcleo clivado e/ou células com diferenciação plasmocitoide, com citoplasma abundante e basófilo (Figura 2). A LLC/PL se caracteriza pela porcentagem de pró-linfócitos que varia entre 11 e ≤ 55%, ao lado dos linfócitos típicos da LLC (Figura 3). Essa forma da LLC pode ser identificada ao diagnóstico ou manifestar-se durante o curso da doença¹º. Nos esfregaços de sangue periférico, com frequência observam-se restos nucleares, denominadas manchas de Gumprecht, e quanto maior a leucocitose maior o número desses restos nucleares (Figura 1).

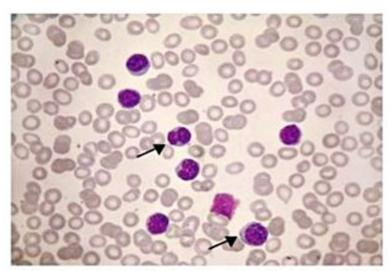
O aspirado de medula óssea é geralmente hipercelular e evidencia um infiltrado com pelo menos 30% de linfócitos maduros e também permite a avaliação da hematopoiese normal residual. Por outro lado, a BMO mostra um padrão variável de infiltração, que pode ser intersticial, nodular, misto (intersticial e nodular) e difuso (Figura 4).

Como citado, o imunofenótipo da LLC é típico, o que permite diferenciá-lo de outras doenças linfoproliferativas crônicas de células B. Com base nesses achados, foi

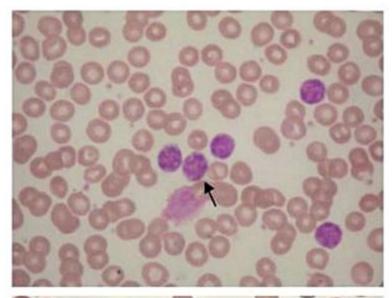


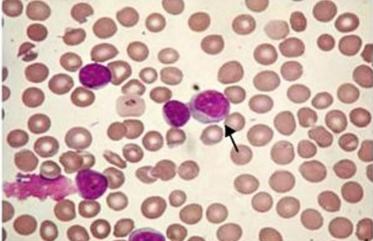
■ Figura 1. LLC típica: esfregaço de sangue periférico com presença de linfócitos pequenos, núcleos com cromatina condensada em blocos, citoplasma escasso e sombras de Gumprecht (seta).

idealizado um sistema de escores que permite a diferenciação da LLC das outras doenças linfoproliferativas crônicas (Quadro 2)²³. Vale ressaltar que, independentemente do estádio clínico ou do estado mutacional dos genes



■ Figura 2. LLC atípica forma mista: esfregaço de sangue periférico com presença de linfócitos maiores e mais pleomórficos com núcleo clivado e/ou células com diferenciação plasmocitoide e citoplasma mais abundante e basófilo, respectivamente (setas).





■ Figura 3. LLC/PL: esfregaço de sangue periférico evidencia, ao lado dos linfócitos típicos, da LLC a presença de linfócitos de tamanho médio com citoplasma mais abundante, cromatina densa e nucléolo evidente, os pró-linfócitos (setas).

Quadro 1. Critérios diagnósticos (Baseado no Grupo de trabalho iwCLL e ESMO)

Linfocitose absoluta no sangue periférico $\geq 5 \times 10^9/L$ linfócitos B clonais (5.000/mcL), morfologicamente maduros e < de 55% de pró-linfócitos

Clonalidade confirmada por citometria de fluxo: linfócitos com expressão de antígenos de célula B (CD19, CD20), coexpressão CD5, positividade para CD23 e monoclonalidade para uma das cadeias leves da Ig – densidade antigênica sIg, CD20, CD79b baixas comparadas as células B normais

5% de apresentação clínica de linfoma linfocítico de pequenas células sem evidência de componente leucêmico - biópsia de gânglio

Outros testes realizados ao diagnóstico

- Citogenética (interfase FISH) prognóstico, pode influenciar decisões terapêuticas
- Marcadores séricos beta-2 microglobulina podem predizer SG e SLP
- Bioquímico, dosagem de imunoglobulinas, Coombs direto e indireto
- Sorologia para hepatites B e C e citomegalovírus
- Ultrassons de abdome e pelve/TC, se indicado; radiografia de tórax/ TC, se indicado

Aspirado de MO e BMO não são requisitos para diagnóstico – realizados pré-tratamento e em pacientes com citopenias (citopenias imunomediadas ou decorrentes da infiltração da MO) da região variável da cadeia pesada da Ig, não são encontradas variações significativas no imunofenótipo (Figuras 5 e 6) tanto na LLC como no linfoma linfocítico de pequenas células. Recentemente, imunomarcação com CD200, uma glicoproteína de membrana, que pertence à superfamília das imunoglobulinas foi incorporada à avaliação de LLC após ter sido demonstrado que as células leucêmicas da LLC expressam CD200 de forte intensidade. Embora CD200 possa também ser expresso em outras doenças malignas hematológicas, é um indicador imunológico importante no diagnóstico diferencial entre LLC e linfoma das células do manto (MCL), uma vez que as células do MCL estudadas foram negativas para este marcador^{24,25}.

A análise multiparamétrica engloba também análise citogenética e estudos genéticos moleculares. Várias anormalidades citogenéticas podem ser encontradas em pacientes com LLC, porém nenhuma delas é específica da doença. Como é tecnicamente difícil a obtenção de metáfases nas células leucêmicas da LLC, a análise citogenética de células na interfase utilizando-se a hibridização in situ revelada por imunofluorescência (FISH) é atualmente o método de escolha e permite a detecção de alterações

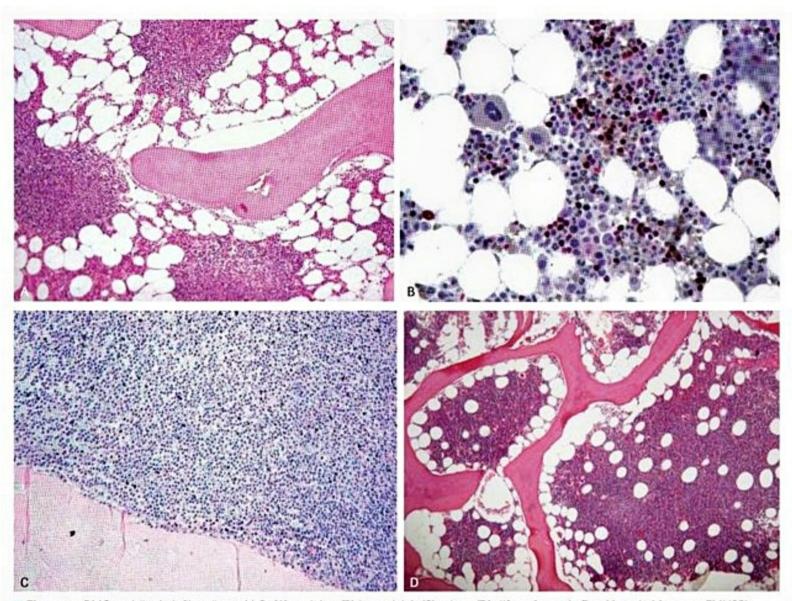
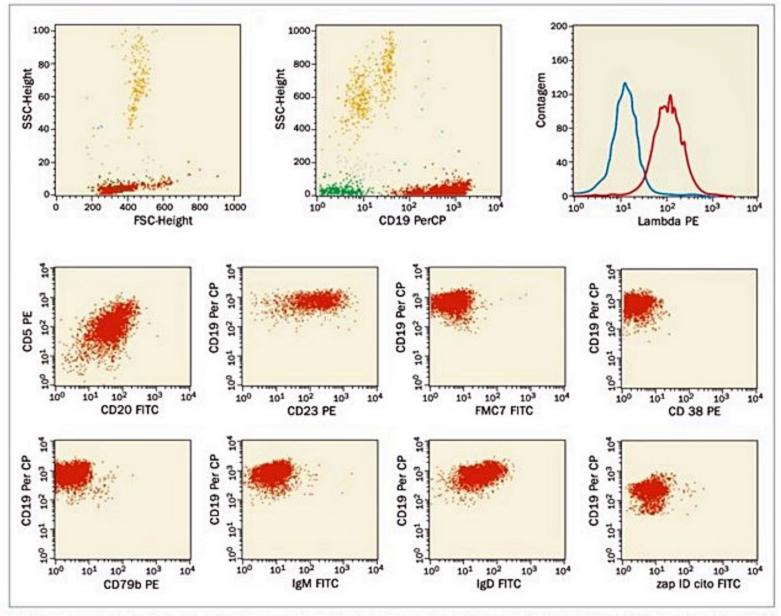


Figura 4. BMO padrão de infiltração na LLC: (A) nodular; (B) intersticial; (C) misto; (D) difuso (cortesia Dra. Yara de Menezes, FMUSP).



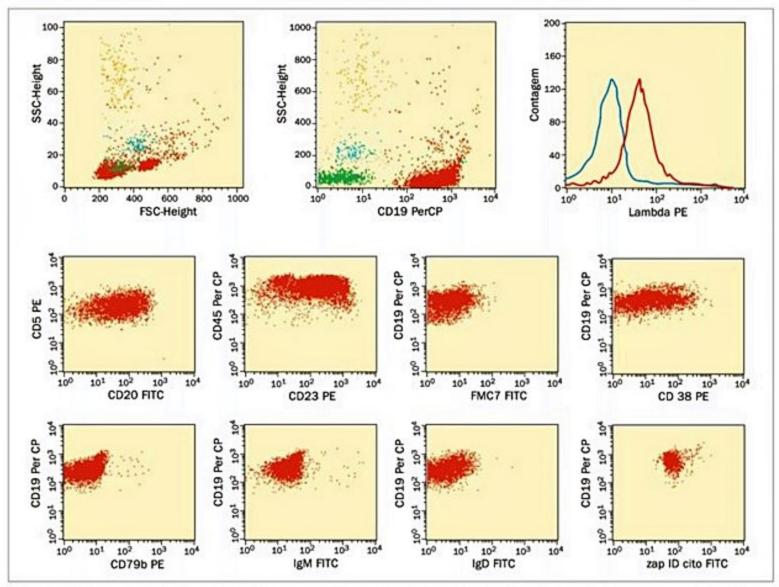
■ Figura 5. Análise imunofenotípica em paciente com LLC estádio clínico de Binet A evidenciando positividade para os marcadores da linhagem linfoide B, CD19 e CD20, com coexpressão de CD5 e positividade para CD23. Negatividade para CD79b e FMC7. Expressão de IgD com monoclonalidade para cadeia leve lambda. Nesse caso, não foi demonstrada expressão de CD38 e Zap-70.

Marcador	Escore****		
	1	0	
CD5	Positivo	Negativo	
CD23	Positivo	Negativo	
CD79b*	Negativo ou positivo fraco	Positivo forte	
FMC7**	Negativo	Positivo	
sig***	Positivo fraco	Positivo forte	

* CD79b: parte do receptor de antígeno da célula B; se não disponível o CD22 pode ser usado. ** FMC7: liga-se a um epítopo na conformação do CD20. CD20 é de baixa intensidade na LLC, porém a utilização do FMC7 é melhor para o sistema de escore. *** Imunoglobulina de superfície. **** Na LLC, os escores são > 3, em geral 4 ou 5, enquanto nas outras doenças linfoproliferativas crônicas < 3.</p>

genéticas em 80% dos casos. Poucas regiões cromossômicas são afetadas e algumas delas parecem estar diretamente envolvidas na patogênese da LLC¹⁴. Entre as anormalidades mais frequentes podem ser ressaltadas: a trissomia do cromossomo 12 (+12), deleção nas bandas do braço longo (q) do cromossomo 6 del(6q), 11 del(11) (q22-q23) e 13 del(13)(q14.3) e no braço curto (p) do cromossomo 17 del(17)(p13.1) (Figura 7). Essas alterações estão associadas com a progressão da doença e sobrevida (Tabela 1). Outras anormalidades citogenéticas, como a translocação t(14;19) e a t(11;14), relacionadas ao oncogene BCL-3 e BCL-1, respectivamente, são pouco frequentes^{26,27}.

Diagnóstico diferencial, sobretudo considerando os casos de LLC com morfologia atípica, deve ser feito com outras leucemias crônicas – a leucemia pró-linfocítica crônica B – e linfomas não Hodgkin em fase leucêmica, em particular o linfoma de células do manto (tumor de célula B CD5+). Nesta situação, um exame morfológico acurado associado à imunofenotipagem é essencial (Quadro 2), porém em muitos casos outros métodos diagnósticos – citogenética/FISH (Tabela 1) e histologia da BMO (Figura 4) – fornecem informações adicionais importan-



■ Figura 6. Análise imunofenotípica em paciente com LLC estádio clínico de Binet C evidenciando positividade para os marcadores da linhagem linfoide B, CD19 e CD20, com coexpressão de CD5 e positividade para CD23. Negatividade para CD79b e FMC7. Monoclonalidade para cadeia leve lambda. Esse caso também foi positivo para CD38 e Zap-70.

tes. A determinação da ciclina D1 presente em casos de linfoma de células do manto é essencial na diferenciação entre essa patologia e a LLC.

Tabela 1. Anormalidades citogenéticas preditivas de progressão da doença e sobrevida

Citogenética	Gene	Incidência	Intervalo livre de tratamento (meses)	Mediana sobrevida (meses)
del(6q-)		6%		•
del(17)(p13)	TP53	7%	9	32
del(11) (q22-q23)	ATM	18%	13	79
Cariótipo normal		18%	49	111
+12	-	16%	33	114
del(13)(q14)	miR15a/ miR16-1	36%*	92	133**

Alteração única. ** Sobrevida mediana de pacientes com del13q como única anormalidade.

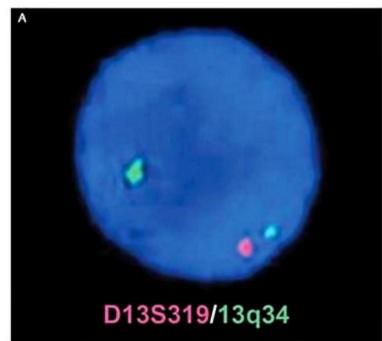
Estadiamento clínico

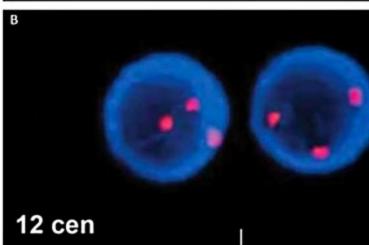
Baseando-se nas características clínicas e na avaliação do sangue periférico, vários sistemas de estadiamento clínico foram propostos para identificar a extensão da doença, avaliar o prognóstico e programar melhor a estratégia terapêutica. Os dois sistemas mais utilizados na prática clínica, até hoje, são o sistema de estádio clínico (EC) de Raí e o de Binet (Tabelas 2 e 3)^{28,29}. Ambos os estadiamentos foram baseados em parâmetros clínicos e laboratoriais relacionados com a massa tumoral e agrupam os pacientes em grupos de risco distintos: baixo, intermediário e alto risco.

Fatores prognósticos

A LLC é doença de curso clínico heterogêneo. Uma proporção de pacientes apresenta sobrevida longa e não necessita de tratamento, enquanto outro grupo apresenta doença rapidamente progressiva e curta sobrevida.

A partir de 1975, com base no hemograma e no exame físico, dois sistemas de estadiamento clínico (Raí e Bi-





■ Figura 7. Citogenética molecular – FISH (cortesia Dra. Elvira Velloso); (A) sonda para estudo de deleção de 13q: presença de dois sinais verdes para região proximal 13q e apenas um sinal vermelho para região 13q34, indicando deleção 13 q; (B) sonda centromérica para cromossomo 12: presença de 3 sinais vermelhos indicando trissomia 12.

Estádios	Áreas comprometidas	Hb (g/dl)	Plaquetas/ mm³	Sobrevida média (anos)
0*	Não	≥ 11	≥ 100.000	>10
l**	Linfoadenomegalia	≥ 11	≥ 100.000	7
11	Esplenomegalia e/ ou hepatomegalia	≥ 11	≥ 100.000	7
	Indiferente	<11	≥ 100.000	1,5
IV***	Indiferente	indiferente	< 100.000	1,5

net) foram usados para identificar a extensão da doença, avaliar o prognóstico e indicar a terapêutica^{28,29}. Apesar de ambos os sistemas ainda serem utilizados na prática clínica, várias limitações devem ser ressaltadas na avaliação do prognóstico, por exemplo, a maioria dos pacien-

Tabela 3. Estádios clínicos de acordo com os critérios de Binet Estádios Áreas Hb Plaquetas/ Sobrevida comprometidas (g/dL) média mm³ (anos) A - Risco < 3 áreas $\geq 10,0$ ≥ 100.000 12 baixo B - Risco ≥ 10.0 ≥ 3 áreas ≥ 100.000 5 intermediário C - Alto risco Indiferente < 10,0 < 100.000 2

Avaliação clínica	História (presença de sintomas sistêmicos) e exame físico (cadeias linfonodais periféricas, anel de Waldeyer, fígado e baço). <i>Performance status</i>
Avaliação laboratorial	Hemograma completo com reticulócitos, VHS, função renal e hepática, eletrólitos, eletroforese de proteínas, dosagem de ácido úrico, DHL, beta-2 microglobulina
Pesquisa de infecções	Hepatites B e C, CMV, HIV
Detecção de anormalidades citogenéticas	Citogenética convencional e molecular (FISH)
Técnicas de imagem	Radiografia de tórax (posteroanterior e lateral), ultrassom de abdome e pelve ou TC da região cervical, TC tórax, abdome e pelve, se indicado*
Avaliação patológica	Mielograma e BMO. Procedimentos invasivos adicionais, em situações especiais (p. ex.: biópsia hepática, pulmonar)
Em situações especiais	Dosagem de imunoglobulinas, teste de Coombs, anticorpos antiplaquetas

 O estadiamento clínico não deve ser baseado em estudos de imagem; VHS: velocidade de hemossedimentação; DHL: desidrogenase láctica; CMV: citomegalovírus; HIV: vírus da imunodeficiência humana; TC; tomografia computadorizada; BMO: biópsia de medula óssea.

tes é diagnosticada em estádios precoces da doença; as formas indolentes e progressivas não são identificadas, o volume da massa tumoral não é considerado e não é possível predizer a resposta terapêutica. Ao mesmo tempo, diversos outros fatores, em particular, o tempo de duplicação dos linfócitos (TDL), o padrão de infiltração em biópsia de medula óssea (nodular, intersticial, misto e difuso), os níveis séricos de CD23 solúvel e timidino quinase, beta-2 microglobulina e citogenética convencional também foram propostos como indicadores de prognóstico. Porém, nenhum desses se mostrou eficaz na determinação do prognóstico, em particular nos estádios iniciais da LLC³⁰⁻³⁴.

Posteriormente, dados bem estabelecidos de citogenética molecular pelo uso do FISH em células na interfase, a avaliação do estado mutacional dos genes da IgvH, e a expressão de CD38 e Zap70 foram utilizados para predizer o prognóstico. Em relação à citogenética, cinco categorias são definidas de acordo com a ocorrência de determinadas alterações do cariótipo e mediana de sobrevida. A Tabela 1 mostra as anormalidades citogenéticas consideradas preditivas independentes de progressão da doença e sobrevida²⁷.

Dois subgrupos de LLC foram descritos com base na presença ou ausência de mutações hipersomáticas na região variável da cadeia pesada da imunoglobulina (IgH_v) e sua excelente correlação com o prognóstico16. Mas sua detecção é tecnicamente difícil, portanto, foram investigados possíveis marcadores substitutos para o sequenciamento do gene V_HIg que permitissem o seu uso rotineiramente. Vários estudos mostraram que a expressão de CD38 na superfície das células B de LLC poderia estar correlacionada com o estado mutacional do gene V_HIg e a sobrevida dos pacientes com LLC35-37. Todavia, outros autores não observaram esta correlação com o curso clínico da LLC (Figuras 4 e 5)38,39. Recentemente, a avaliação da expressão gênica nas células B de LLC evidenciou que o gene que codifica a proteína Zap-70 está correlacionado com o estado mutacional do gene VHIg. Alguns autores observaram que a maioria dos pacientes NMV_HIg apresentava expressão de Zap-70, pior prognóstico e menor sobrevida (Figuras 5 e 6)40-45. Atualmente, sugere-se que a avaliação combinada da expressão de CD38 e Zap-70 estaria mais bem correlacionada com o estado mutacional e o prognóstico30. Esses dados, porém, devem ser considerados com cautela, em virtude da heterogeneidade clínica demonstrada por Tobin et al.46 dentro do grupo de pacientes com genes da região variável da cadeia pesada da Ig mutados MIgvH. Esses autores mostraram que pacientes com LLC, genes mutados e estádios clínicos de Binet B ou C apresentavam sobrevida semelhante aos casos com genes não mutados. Por outro lado, em ambos os grupos a sobrevida foi significativamente menor quando comparada aos casos com estádio clínico A de Binet e presença da mutação genética46.

Na Tabela 4 estão citados os principais parâmetros de significância prognóstica associados com evolução da doença e sobrevida, bem como a estratificação dos pacientes em distintos grupos de baixo e alto risco. Em anos recentes foi incorporado um grupo de risco adicional denominado grupo ultrarrisco que engloba casos de LLC refratária a análogos da purina ou bendamustina (falha em obter RC/RP ou recidiva em menos de 6 meses após a terapêutica), casos com recidiva precoce da doença (menos que 24 meses) após quimioimunoterapia e com indicação de tratamento e presença de deleção do 17p ou mutação do TP53 e indicação de tratamento⁴⁷.

Tratamento

O tratamento des pacientes com LLC evoluiu nos últimos 60 anos por causa dos avanços que ocorreram no conhecimento da doença e pela disponibilidade de novos fármacos e novas terapias biológicas. Desde a metade do século passado e por várias décadas a terapêutica da LLC se resumiu a apenas uma observação clínica, utilização do agente alquilante clorambucil como padrão-ouro quan-

Tabela 4. Estratificação dos pacientes com LLC de acordo com parâmetros de significância prognóstica Baixo risco Alto risco Estádio clínico de Raí I/II, III/IV Estádio clínico de Binet BeC Nº de linfócitos no SP < 50 x 109/L >50 x 10 1/L Nº de pró-linfócitos no SP < 10% > 10% % de linfócitos na MO < 80% >80% Padrão de infiltração na BMO Nodular, Difuso intersticial, misto Tempo de duplicação dos linfócitos >6 meses < 6 meses Níveis séricos de CD23 solúvel, DHL, Normal Elevada beta-2 microglobulina Alterações citogenéticas Normal, +12, del(11q), del(13q) del(17p) Mutações na região variável da lg de Presente Ausente cadeia pesada Expressão de CD38 por citometria de < 30% das > 30% das células células Expressão de Zap-70 por citometria < 20% das > 20% das células de fluxo células

do era necessário tratar o paciente e oferecer medidas de suporte. Em meados dos anos 1980, com a introdução dos análogos da purina pentostatina, cladribina (2-CdA) e fludarabina, houve mudança nesse cenário e foi possível obter melhores respostas globais e de remissões completas (RC), bem como houve aumento da sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG). Estudos randômicos iniciais com fludarabina isoladamente mostraram taxas de RC e SG superiores àquelas obtidas com clorambucil. Estudos subsequentes mostraram sinergismo entre a associação da fludarabina e do agente alquilante ciclofosfamida com aumento das taxas de RC e SG e aumento na SLP quando comparada à fludarabina isoladamente⁴⁸⁻⁵². Em anos recentes, foi introduzido outro quimioterápico no tratamento dos pacientes com LLC, a bendamustina. Quando comparada com o clorambucil, foi evidenciada melhor taxa de RC e RG, bem como da SLP e um perfil de toxicidade aceitável⁵³.

A partir de 1998, com a introdução da imunoterapia no tratamento de doenças linfoproliferativas, com o anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20 (rituximabe) e sua associação com os agentes quimioterápicos disponíveis, novos avanços foram observados no tratamento da LLC. Rituximabe foi combinado com esquemas baseados em fludarabina e estudos de fase III, com melhora tanto na SLP quanto na SG^{54,55}. Recentemente, dois novos anticorpos monoclonais anti-CD20, ofatumumabe e obinutuzumabe, foram introduzidos na terapia da LLC, mas ainda faltam dados de longo prazo comparativos com o rituximabe na avaliação da eficácia. O obinutuzumabe é um anticorpo monoclonal anti-CD20 humanizado que apresenta maior citotoxicidade *in vitro* e dados prelimi-

nares de estudo clínico mostraram melhores taxas de resposta no grupo que utilizou clorambucil + obinutuzumabe versus clorambucil e rituximabe.

Porém, considerando que o tratamento não é curativo e que está associado ao aparecimento de manifestações colaterais e toxicidade, a decisão de quando indicar o tratamento é fundamental. Pacientes com LLC de baixo risco frequentemente não necessitam de terapia por muitos anos após o diagnóstico, o mesmo ocorre para uma proporção de casos de risco intermediário, que permanecem estáveis antes de necessitarem de terapia. Na LLC, o tratamento deve ser oferecido apenas para pacientes com doença em atividade e quando sintomáticos^{8,22}. Não há indicação em se iniciar tratamento com base na presença de fatores prognósticos desfavoráveis e nem pela contagem absoluta de linfócitos em SP, exceto na presença de sintomas de leucostase, que é um evento muito raro nessa patologia. Em todos os pacientes, antes de iniciar tratamento deve-se considerar: a condição física e a presença de comorbidades, que é independente da idade cronológica e o risco prognóstico individual, determinado pela genética e outros fatores prognósticos. Também deve ser considerado se o paciente está na primeira ou segunda linha de tratamento e os seus desejos e expectativas.

Estratégia watch and wait

Apenas a observação é apropriada para uma porção relativamente grande dos pacientes com LLC que são assintomáticos ao diagnóstico8,22. Esses pacientes assintomáticos com estádios precoces EC de Binet A (Raí 0) e Binet B (Raí I a II) são geralmente acompanhados pela estratégia denominada "observar e esperar". Logo após o diagnóstico, o exame físico e os hemogramas devem ser realizados a cada 3 ou 6 meses para avaliar o tempo de duplicação dos linfócitos ou a progressão da doença. Se a doença se mantiver estável o monitoramento pode ser feito a cada 6 ou 12 meses. A decisão de não tratar pacientes com LLC em estágios iniciais foi confirmada pelos resultados de estudos que mostraram que tratar pacientes com LLC assintomática com clorambucil não prolongava a sobrevida e postergar o tratamento para quando o paciente se tornava sintomático também não comprometia a SG56,57. O tratamento nesse grupo de pacientes só deve ser instituido quando surgir qualquer um dos sinais e sintomas listados no Quadro 4.

Devem ser tratados

Devem ser tratados com evidência de benefício todos os casos EC de Binet C (Raí III/IV) e na presença de doença progressiva. Nesses casos, quando o tratamento for planejado, é importante distinguir os pacientes clinicamente aptos e que possam tolerar esquemas de quimioimunoterapia em doses plenas daqueles que apresentam comorbidades, disfunção de órgãos ou baixa performance status (ECOG ≤ 2), uma vez que a maioria dos pacientes com LLC tem idade avançada. Para avaliar as comorbidades, a

Quadro 4. Parâmetros indicativos de terapia em pacientes com LLC Indicações de tratamento Febre maior que 38 °C nas duas últimas semanas ou mais, sem evidência de infecção Sudorese noturna por mais de 1 mês, sem Sintomas relacionados evidência de infecção à doença Perda de peso igual ou maior de 10% do peso corporal nos últimos 6 meses Astenia ou diminuição da performance status (ECOG = 2) Anemia e plaquetopenia secundárias à infiltração da medula óssea Aumento maior de 50% no número de linfócitos em um período de 2 meses ou duplicação do número de linfócitos (TDL) em menos de 6 meses (não considerar TDL se contagem inicial de linfócitos for inferior a 30 x 109/L) Linfadenomegalia maior que 10 cm (no > diâmetro) ou linfadenomegalia progressiva ou sintomática Esplenomegalia maciça (> 6 cm do RCE) ou esplenomegalia progressiva ou sintomática Anemia hemolítica autoimune não responsiva a corticosteroide ou outra terapia-padrão Púrpura trombocitopênica imunológica não responsiva a

International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy recomenda o uso do Cumulative Illness Rating Scale (CIRS), a qual divide os pacientes em três grupos: aptos (sem comorbidades e que toleram quimioimunoterapia em dose plena − CIRS ≤ 6); aptos, porém, que apresentam comorbidades com CIRS > 6 e < 12 − esses casos podem realizar terapias com doses reduzidas com o intuito de se obter um controle sintomático; e pacientes não aptos com CIRS ≥ 12, que apresentam várias comorbidades e baixa expectativa de vida e que devem ser encaminhados para cuidados paliativos.

corticosteroide ou outra terapia-padrão

Pacientes com boa condição física, *clearance* de creatinina normal (≥ 70) e baixo escore no CIRS (≤ 6)

Devem ser tratados com combinação de quimioimunoterapia em dose plena com FCR (fludarabina 25 mg/ m², EV, do D1 ao D3, ciclofosfamida 250 mg/m², EV, do D1 ao D3, rituximabe 375 mg/m², EV, no D1, no ciclo 1 e 500 mg/m², EV, no D1, nos ciclos 2 a 6), a cada 28 dias. O paciente deve ser reavaliado após o 6º ciclo; se RC, manter acompanhamento clínico.

Observações:

- Profilaxia de infecções oportunistas deve ser realizada com trimetoprima/sulfametoxazol 160/800 mg, VO, 12/12 horas, 3 vezes por semana e valaciclovir 500 mg, VO, 12/12 horas, diariamente.
- Administrar G-CSF 5 mcg/kg/dia, após QT em neutropênicos, a critério clínico.
- Reduzir dose de fludara e ciclofosfamida se mielotoxicidade importante (graus 3 e 4): 1ª redução – FC =

20 e 200mg/m², respectivamente; 2ª redução – FC = 15 e 150 mg/m², respectivamente.

 Se creatinina sérica > 3 mg/dL: suspender tratamento.

Pacientes com LLC associado a del17p ou mutações p53 e indicação de tratamento respondem pouco à fludarabina e FC e a terapia com FCR apresenta respostas de curta duração. Dados recentes mostram que o inibidor da Bruton tirosina quinase, ibrutinibe, apresenta resultados promissores no tratamento de pacientes com LLC e del 17/mutação TP53, na atualidade considerada a terapia de primeira linha nesse grupo de pacientes. Na impossibilidade desse tratamento, dados da literatura evidenciam que respostas podem ser obtidas com⁵⁸⁻⁶¹:

- Se paciente obteve RC com FCR e tiver doador compatível, avaliar consolidação com transplante alogênico.
- Altas doses de metilprednisolona + rituximabe seguidas de transplante alogênico, quando possível.
- CamPred (alemtuzumabe + altas doses de metilprednisolona), seguido de transplante alogênico, quando possível.
- CamDex (alemtuzumabe SC + altas doses dexametasona VO), seguido de manutenção com alemtuzumabe ou transplante alogênico, quando possível.
- Protocolos experimentais e transplante alogênico, quando possível.

Pacientes com relevante comorbidade (CIRS entre maior do que 6 e menor do que 12)

Vários estudos clínicos mostram o beneficio do FCR na LLC, mas, infelizmente, os regimes baseados em fludarabina estão associadas a nível elevado de toxicidade. Pacientes de LLC idosos têm tipicamente um número de comorbidades considerável, assim, a utilidade de esquemas com fludarabina nesses casos é limitado62. Há necessidade de melhores opções de tratamento para idosos e/ ou para pacientes não elegíveis para FCR. O tratamento deve considerar clorambucil ou bendamustina associada a um dos anticorpos monoclonais anti-CD20 com o intuito de obter controle sintomático. Dados da literatura mostram superioridade da bendamustina em comparação com a clorambucila na obtenção de RC, na duração da remissão e na SLP63-65. Regime BR (bendamustina 90 mg/m², EV, no D1 e D2, rituximabe 375 mg/m², EV, no D1, no ciclo 1 e 500 mg/m², EV, no D1, nos ciclos 2 a 6) a cada 28 dias. Regime CR (clorambucila 0,5 mg/kg/dia, VO, do D1 ao D15, rituximabe 375 mg/m², EV, no D1, no ciclo 1 e 500 mg/m², EV, no D1, nos ciclos 2 a 6), a cada 28 dias. Regime CO (clorambucila 0,5 mg/kg/dia, VO, do D1 ao D15, obinutuzumabe 100 mg, EV, no D1, obinutuzumabe 900 mg, EV, no D2, e obinituzumab 1.000 mg, EV, no D8 e D15, no ciclo 1, seguido de obinutuzumabe 1.000 mg, EV, no D1, nos ciclos 2 a 6), a cada 28 dias. Clorambucila também pode ser utilizada como monoterapia. Os pacientes devem ser reavaliados após o 6º ciclo; se RC, manter acompanhamento clínico.

Combinações baseadas em análogos da purina em doses reduzidas estão em avaliação nesse grupo de pacientes. Deve ser realizada profilaxia de infecções oportunistas, como citado, bem como administrar G-CSF 5 mcg/kg/dia após QT em neutropênicos, a critério clínico.

Pacientes com comorbidades importantes e curta expectativa de vida (CIRS igual ou maior que 12)

Não se beneficiam com nenhum tratamento e devem ser encaminhados para cuidados paliativos.

Tratamento de segunda linha para LLC

Consideram-se as seguintes opções terapêuticas na LLC recidivada ou refratária:

- Se a duração da 1ª remissão ultrapassar 12 meses (ou > 24 meses após FCR ou outro potente esquema de quimioimunoterapia) – repetir esquema da 1ª linha.
- Nas recidivas precoces (< 12 meses após o último tratamento) ou na LLC refratária (< 6 meses após o último tratamento) – mudar o tratamento.

Dados da literatura sugerem como opções de tratamento^{66,69}:

- FCR nos pacientes tratados inicialmente com agentes alquilantes ou FC.
- Alemtuzumabe isolado ou em combinação (doença linfonodal pequena).
 - Novas terapias ensaios clínicos.

Pacientes com doador disponível e idade < 60 anos e performance status adequado

- Bendamustina associado ou não a rituximabe e encaminhar para transplante.
- Alemtuzumabe se disponível e programação de transplante alogênico.

Pacientes sem doador disponível

- Bendamustina ou clorambucil associados ou não a rituximabe (até máxima resposta).
 - Novas terapias ensaios clínicos.

Transplante de medula óssea em LLC – indicações⁷⁰

- LLC com del17p e que necessitam de tratamento.
- Resposta parcial ou resistência a FCR ou similar.
- Recidiva < 2 anos após FCR ou combinações similares.
- Doença recorrente com ou sem del17p.
- Síndrome de Richter.

O transplante alogênico não mieloablativo apresenta vantagens com mortalidade associada à terapia menor se comparada com o transplante alogênico, permite imunomanipulação após otransplante e preserva o efeito enxerto versus leucemia.

Considerações finais

 A LLC é um tumor hematológico que acomete predominantemente pacientes idosos; raramente acomete indivíduos < 40 anos.

- Ao diagnóstico, a maioria dos pacientes é assintomática e a doença é diagnosticada durante avaliação clínica e laboratorial de rotina.
- Clinicamente, manifesta-se com linfocitose em sangue periférico, associada ou não com adenomegalias simétricas progressivas, hepatoesplenomegalia, anemia e/ ou plaquetopenia.
- Sintomas sistêmicos como febre, emagrecimento, sudorese noturna e astenia podem acompanhar o quadro.
- O diagnóstico deve ser firmado pela avaliação morfológica do sangue periférico suplementada por imunofenotipagem, realizada por citometria de fluxo.
- A LLC é doença de curso heterogêneo uma parcela de pacientes apresenta sobrevida longa e não necessita de tratamento, enquanto outros apresentam doença rapidamente progressiva e curta sobrevida.
- Os pacientes em estádio clínico inicial e sem manifestações clínicas da doença não devem ser tratados.
- O tratamento da LLC em estágios avançados consiste de quimioimunoterapia.
- Com exceção do TMO alogênico, a LLC é uma doença incurável até o presente momento.
- Há um desenvolvimento promissor de novas terapias-alvo que exploram alterações das vias metabólicas como alvos terapêuticos.

Referências bibliográficas

- Muller-Hermelink HK, Monserrat E, Catovsky D, Campo E, Harris NL, Stein H. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. In: World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Swerdlow SH, Campos E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. Lyon: IARCPress, 2008, pp.180-2.
- Cancer incidence Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Registries Research Data. US Department of Health and Human Services National Cancer Institute (NCI). April 15 2014. Bethesda, Maryland. Disponível em: http://seer.cancer.gov [Acessado em fev 2015].
- Brasil, Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Vigilância e Análise de Situação. Estimativa de Câncer no Brasil, 2014. Río de Janeiro: INCA, Brasil, 2014. Disponível em http:// www.inca.gov.br/estimativa [Acessado em fev 2015].
- Little MP, Weiss HA, Boice JD Jr, Darby SC, Day NE, Muirhead CR. Risks of leukemia in Japanese atomic bomb survivors, in women treated for cervical cancer, and in patients treated for ankylosing spondylitis. Radiat Res. 1999;152:280-92.
- Sellick GS, Catovsky D, Houlston RS. Familial Chronic Lymphocytic Leukemia. Semin Oncol. 2006;33:195-201.
- Yuille MR, Matutes E, Marossy A, Hilditch B, Catovsky D, Houlston RS. Familial chronic lymphocytic leukaemia: a survey and review of published studies. Br J Haematol. 2000;109:794-9.
- Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Elevated risk
 of chronic lymphocytic leukemia and other indolent non-Hodgkin's lymphomas
 among relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia. Haematologica.
 2009;94:647-53.
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al.; International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008;111(12):5446-56.
- Rawstron AC, Green MJ, Kuzmicki A, Kennedy B, Fenton JA, Evans PA, et al. Monoclonal B lymphocytes with the characteristics of "indolent" chronic lymphocytic leukemia are present in 3.5% of adults with normal blood counts. Blood. 2002;100:635-9.
- Goldin LR, Lanasa MC, Slager SL, Cerhan JR, Vachon CM, Strom SS, et al. Common occurrence of monoclonal B-cell lymphocytosis among members of highrisk CLL families. Br J Haematol. 2010;151(2):152-8.
- Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, Kwok M, Fenton JA, Plummer M, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2008; 359:575.

- Shanafelt TD, Kay NE, Rabe KG, Call TG, Zent CS, Maddocks K, et al. Brief report: natural history of individuals with clinically recognized monoclonal B-cell lymphocytosis compared with patients with Rai 0 chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2009;27:3959-63.
- Dameshek W. Chronic lymphocytic leukemia an accumulative disease of immunologically incompetent lymphocytes. Blood. 1967;29:566-84.
- Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, Iorio MV, Ferracin M, Shimizu M, et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102:13944-9.
- Pallasch CP, Schulz A, Kutsch N, Schwamb J, Hagist S, Kashkar H, et al. Overexpression of TOSO in CLL is triggered by B-cell receptor signaling and associated with progressive disease. Blood. 2008;112:4213-9.
- Hamblin TJ, Davis Z, Gardiiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated immunoglobulin VH genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1999;94:1848-54.
- Caligaris-Cappio F, Ghia P. Novel insights in chronic lymphocytic leukemia: are we getting closer to understanding the pathogenesis of the disease? J Clin Oncol. 2008;26:4497-503.
- Chiorazzi N, Ferrarini M. B cell chronic lymphocytic leukemia: lessons learned from studies of the B cell antigen receptor. Annu Rev Immunol. 2003;21:841-94.
- Landgren O, Albitar M, Ma W, Abbasi F, Hayes RB, Ghia P, et al. B-cell clones as early markers for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2009;360:659-67.
- Kikushige Y, Ishikawa F, Miyamoto T, Shima T, Urata S, Yoshimoto G, et al. Self-renewing hematopoietic stem cell is the primary target in pathogenesis of human chronic lymphocytic leukemia. Cancer Cell. 2011;20:246-59
- Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, Rai KR. National Cancer Institute sponsored working group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. Blood. 1996;87:4990-7.
- Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. Chronic lymphocytic leucemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2011;22(Suppl 6):vi50-4.
- Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, Garcia Marco J, Houlihan A, Que TH, Catovsky D. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. Leukemia. 1994;8:1640-5.
- Palumbo GA, Parrinello N, Fargione G, Cardillo K, Chiarenza A, Berretta S, et al. CD200 expression may help in differential diagnosis between mantle cell lymphoma and B-cell chronic lymphocytic leukemia. Leuk Res. 2009;33:1212-6.
- Alapat D, Coviello-Malle J, Owens R, Qu P, Barlogie B, Shaughnessy JD, Lorsbach RB. Diagnostic usefulness and prognostic impact of CD200 expression in lymphoid malignancies and plasma cell myeloma. Am J Clin Pathol. 2012;137:93-100.
- Oscier DG. Cytogenetics and molecular genetics of CLL. Haematologica. 1999;84:88-91
- Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2000;343:1910-6.
- Rai KR, Sawistky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1975;46:219-34.
- Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguet H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer. 1981;48:198-206.
- Montserrat E, Sanchez-Bisono J, Viñolas N, Rozman C. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of its prognostic significance. Br J Haematol. 1986;62:567-76.
- Rozman C, Montserrat E, Rodriguez-Fernandez JM, Ayats R, Vallespi T, Parody R, et al. Bone marrow histological pattern - the best single prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate survival analysis of 329 cases. Blood. 1984;64:642-9.
- Geisler C, Ralfkiaer E, Hansen MM, Hou-Jensen K, Larsen SO. The bone marrow histological pattern has independent prognostic value in early stage chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 1986;62:47-54.
- Sarfati M, Chevret S, Chastang C, Biron G, Stryckmans P, Delespesse G, et al. Prognostic importance of serum soluble CD23 level in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1996;88:4259-64.
- Hallek M, Langenmayer I, Nerl C, Knauf W, Dietzfelbinger H, Adorf D, et al. Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease progression in early, nonsmoldering chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1999;93:1732-7.
- Del Poeta G, Maurillo L, Venditti A. Clinical significance of CD38 expression in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2001;98:2633-9.
- Ibrahim S, Keating M, Do KA, O'Brien S, Huh YO, Jilani I, et al. CD38 expression as an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2001;98:181-6.
- Jelinek DF, Tschumper RC, Geyer SM, Bone ND, Dewald GW, Hanson CA, et al. Analysis of clonal B-cell CD38 and imunoglobulin variable region sequence status in relation to clinical outcome for B-chronic lymphocytic leukaemia. Br. J. Haematol. 2001;115:854-61.
- Matrai Z, Lin K, Dennis M, Sherrington P, Zuzel M, Pettitt AR, Cawley JC. CD38 expression and Ig Vh gene mutation in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2001;97:1902-3.
- Thunberg U, Johnson A, Roos G, Thörn I, Tobin G, Sällström J, et al. CD38 expression is a poor predictor for Vh gene mutational status and prognosis in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2001;97:1892-4.

- Crespo M, Bosch F, Villamor N, Bellosillo B, Colomer D, Rozman M, et al. Zap-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2003;348(18):1764-75.
- Dürig J, Nuckel H, Cremer M, Führer A, Halfmeyer K, Fandrey J, et al. Zap-70 expression is a prognostic factor in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2003;17(12):2426-34.
- Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS, Wright G, Davis RE, Henrickson SE, et al. Zap-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. Blood. 2003;101(12):4944-51.
- Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, Wiestner A, Rosenwald A, Thomas PW, et al. Zap-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. Lancet. 2004;363:105-11.
- Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, Chen L, Keating MJ, Gribben JG, et al. Zap-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2004;351(9):893-901.
- Del Giudice I, Morilla A, Osuji N, Matutes E, Morilla R, Burford A, et al. Zetachain associated protein 70 and CD38 combined predict the time to first treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia. Cancer. 2005;104:2124-32.
- Tobin G, Thunberg U, Laurell A, Karlsson K, Aleskog A, Willander K, et al. Patients with chronic lymphocytic leukemia with mutated VH genes presenting with Binet stage B or C form a subgroup with a poor outcome. Haematologica. 2005;90:465-9.
- Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010;2010:481-8.
- Dighiero G, Binet JL. When and how to treat chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2000;343:1799-801.
- Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2000;343:1750-7.
- Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, Pasold R, Hensel M, Steinbrecher C, et al.;
 German CLL Study Group. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2006;107:885-91.
- Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer MJ, Bezares RF, et al.; UK National Cancer Research Institute (NCRI) Haematological Oncology Clinical Studies Group; NCRI Chronic Lymphocytic Leukaemia Working Group. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLIA Trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2007;370:230-9.
- Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, Dewald GW, Bennett JM, Paietta EM, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. J Clin Oncol. 2007;25:793-8.
- Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2009;27:4378-84.
- Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do KA, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2008;112:975-80.
- Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progressionfree survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010;28:1756-65.

- Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, Navarro M, Leblay R, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 1998;338:1506-14.
- Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. CLL Trialists' Collaborative Group. J Natl Cancer Inst. 1999;91:861-8.
- Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD, Jain S, Bole J, Rassenti L, Kipps TJ. Rituximab in combination with high-dose methylprenisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2009;23:1779-89.
- Pettitt AR, Matutes E, Oscier D. Alemtuzumab in combination with high-dose methylprednisolone is a logical, feasible and highly active therapeutic regimen in chronic lymphocytic leukaemia patients with p53 defects. Leukemia. 2006;20(8):1441-5.
- Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010;2010:481-8.
- Badoux XC, Keating MJ, Wierda WG. What is the best frontline therapy for patients with CLL and 17p deletion? Curr Hematol Malig Rep. 2011;6:36-46.
- Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, et al.; German CLL Study Group (GCLLSG). First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2009;114:3382-91.
- Eichhorst B, Goede V, Hallek M. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2009;50:171-8.
- Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2009;27:4378-84.
- Fischer K, Cramer P, Busch R, Böttcher S, Bahlo J, Schubert J, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2012;30(26):3209-16.
- Badoux XC, Keating MJ, Wang X, O'Brien SM, Ferrajoli A, Faderl S, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. Blood. 2011;117(11):3016-24.
- Keating MJ, O'Brien S, Kontoyiannis D, Plunkett W, Koller C, Beran M, et al. Results of first salvage therapy for patients refractory to a fludarabine regimen in chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2002;43:1755-62.
- 68. Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. Clin Oncol. 2011;29(26):3559-66.
- Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, Garcia-Manero G, Kantarjian HM, Giles FJ, et al. Experience with alemtuzumab plus rituximab in patients with relapsed and refractory lymphoid malignances. Blood 2003;101:3413-5.
- Dreger P, Corradini P, Kimby E, Michallet M, Milligan D, Schetelig J, et al.; Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. Leukemia. 2007;21(1):12-7.
- Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2010; 376(9747):1164-74.

Leucemia Linfoide Aguda

Beatriz Beitler de Mauriño Andrezza Bertolaci Medina Patrícia Eiko Yamakawa Valeria Buccheri Elvira Deolinda Rodrigues Pereira Velloso

SUMÁRIO

Introdução, 324

Incidência, 324

Etiopatogenia, 324

Aspectos clínicos, 325

Diagnóstico, 325

Classificação, 326

Fatores de prognóstico, 329

Fatores de risco para recidiva em SNC, 330

Tratamento, 330

Experiência do serviço de hematologia do HCFMUSP, 331

Considerações finais, 332

Referências bibliográficas, 332

Introdução

A leucemia linfoide aguda (LLA) é caracterizada pela proliferação clonal de precursores linfoides B e T. A proliferação e o acúmulo das células blásticas na medula óssea levam à supressão da hematopoese e ao consequente desenvolvimento de anemia, plaquetopenia e neutropenia. As leucemias foram descritas pela primeira vez em 1827, por Velpeau¹, porém reconhecidas como entidade clínica fatal em 18452. Com a introdução dos primeiros quimioterápicos na metade do século XX ocorreu melhora transitória da leucemia e as primeiras remissões foram alcançadas com a associação de novas drogas3-5. Em 1976, o grupo franco-americano-britânico (FAB) classificou as leucemias agudas em linfoides e mieloides e as subclassificou de acordo com a morfologia6. Na década de 1980, era uma doença raramente curável, com sobrevida inferior a 10%. A utilização de protocolos agressivos de tratamento baseada na experiência da LLA em criança, melhorou a taxa de sobrevida em adultos para 30 a 40%. Com o aprimoramento do diagnóstico e as novas modalidades terapêuticas, a resposta completa chega a 84% e a sobrevida global a 35% na LLA de adultos^{7,8}.

Incidência

A LLA é a neoplasia mais frequente na infância, com pico de incidência entre 1 e 4 anos. No adulto, a incidência é menor, aumentando após os 40 anos de idade, com segundo pico de incidência após os 50 anos.

Representa menos de 1% de todas as neoplasias e menos de 20% das leucemias em adultos. É mais frequente no sexo masculino, com relação de 1,2 homens para cada mulher acometida. Nos Estados Unidos, são diagnosticados cerca de 3,4 casos novos para cada 100.000 habitantes ao ano. No Brasil, não existem dados isolados para leucemia linfoblástica aguda, porém a estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA), de 2014, para as leucemias agudas (mieloide e linfoide), foi de 9,4 novos casos para cada 100.000 habitantes.

Etiopatogenia

Múltiplos fatores estão envolvidos na etiologia da leucemia aguda, particularmente na leucemia mielóide aguda (LMA). O contato com agentes químicos, radiação ionizante, pesticidas, quimioterapia (QT) utilizada no tratamento de neoplasias prévias são fatores relacionados com a leucemogênese. Podem ser citadas também algumas infecções virais (vírus Epstein-Barr [EBV], HIV, HTLV1), assim como anormalidades cromossômicas constitucionais, como a síndrome de Down, que confere risco de desenvolvimento de leucemia aguda de 20 vezes em relação a população normal.

Muitos esforços têm sido feitos para identificar lesões cromossômicas que contribuam para o entendimento da leucemogênese. O estudo citogenético aliado a novas técnicas de sequenciamento de DNA (next generation sequencing [NGS]) têm auxiliado na detecção de alterações genéticas somáticas e germinativas⁹⁻¹².

A maioria dos subtipos de LLA é caracterizada por alterações genéticas que modificam a regulação transcripcional do desenvolvimento linfoide. Rearranjos cromossômicos e aneuploidias parecem ser eventos precoces na leucemogênese, enquanto mutações gênicas e alteração no número de cópias do DNA (CNV) são eventos adquiridos posteriormente. Como exemplo de anormalidades citogenéticas pode-se citar a translocação t(9;22)-BCR/ABL1 que leva à expressão de uma proteína com atividade tirosina quinase, as translocações que envolvem o gene MLL (11q23) e a translocação t(8;14)-MYC-IGH que leva à hiperexpressão do oncogene c-myc.

Na leucemia linfoide aguda de células B, genes associados com o desenvolvimento linfoide em estádios precoces (PAX5, IKZF1 e EBF1) estão frequentemente mutados. Com frequência são observadas anormalidades (deleção, amplificação, mutação ou rearranjo cromossômico) afetando genes supressores tumorais e de regulação de ciclo celular (TP53, RB1 e CDKN2A); receptores de citocinas, tirosina quinases e vias de sinalização do RAS (CRLF2, EPOR, IL7R, ABL1, ABL2, CSF1R, PDGFRB, JAK2, NRAS, KRAS e NF1), sinalização linfoide (BTLA e CD200) e genes associados a mecanismos epigenéticos (EZH2, CREBBP, SETD2, MLL2).

A LLA-T é caracterizada por translocações que desregulam a transcrição por rearranjo do lócus do receptor de células T e também genes associados à sinalização e genes supressores tumorais (NOTCH1, FBXW7, PTEN, RB1).

Aspectos clínicos

Os sintomas estão relacionados com o grau de infiltração da medula óssea e a diminuição na produção dos precursores normais das séries eritrocítica, granulocítica e megacariocítica, assim como pela intensidade com que as células anômalas infiltram outros órgãos. O quadro clínico se caracteriza por palidez cutâneo-mucosa, fadiga, cansaço, palpitações, dispneia de acordo com o grau de anemia; febre e quadros infecciosos (dos tratos urinário e respiratório) devido à diminuição do número absoluto de neutrófilos; aparecimento de petéquias, equimoses espontâneas, gengivorragia e epistaxe em consequência da diminuição do número de plaquetas (Figura 1).

Ao exame físico, os pacientes podem apresentar adeno, hepato e esplenomegalia. Infiltração do sistema nervoso central (SNC) pode ser observada ao diagnóstico ou em razão da iatrogenia após acidente de punção liquórica em pacientes com leucocitoses acentuadas ao diagnóstico. Nesse caso, os pacientes podem apresentar cefaleia, parestesias ou paralisia de pares cranianos (VII, III, VI) e sintomas de hipertensão intracraniana. Também pode ser vista infiltração testicular. A infiltração desses dois sítios, considerados santuários, confere pior prognóstico à doença e são locais de recidiva frequente.

Pacientes com LLA-T podem apresentar sintomas relacionados à massa mediastinal volumosa, como tosse seca, dispneia e sintomas de compressão de veia cava superior (Figura 2). Apesar de infrequente na LLA, podem ocorrer sintomas de leucostase como tonturas, visão turva, zumbidos e cefaleia na presença de leucocitose superior a 100.000/mm³. A infiltração maciça da medula óssea pode provocar dores ósseas intensas espontâneas e à compressão do esterno (sinal de Kraver). Em crianças, são frequentes dores articulares com sinais flogísticos (artrite) devido à infiltração óssea das epífises, próximo à cartilagem de crescimento.

Diagnóstico

O diagnóstico e a classificação da LLA integram dados morfológicos, imunofenotípicos, citogenéticos e moleculares. A avaliação laboratoratorial inicial inclui hemograma e esfregaço de sangue periférico. Alteração no hemograma é encontrada em cerca de 90% dos pacientes com diagnóstico de LLA. Anemia normocítica e normocrômica, com reticulocitopenia é a alteração mais frequente e mais de 75% dos pacientes apresentam hemoglobina abaixo de 9 g/dL. Plaquetopenia é frequente com aproximadamente 70% dos casos com contagem

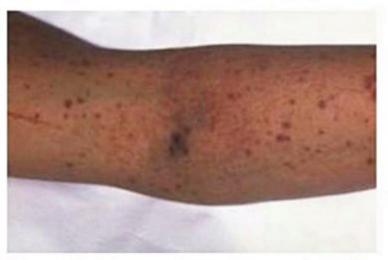


Figura 1. Petéquias em membro superior em portador de LLA ao diagnóstico.

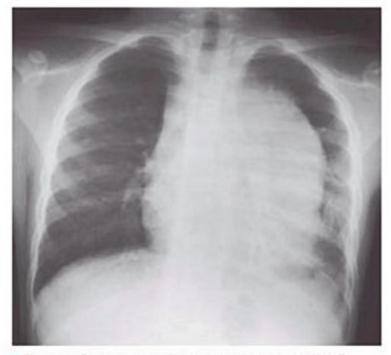


Figura 2. Extensa massa mediastinal em portador de LLA-T.

plaquetária inferior a 100.000/mm³. Neutropenia está quase sempre presente. Aproximadamente 50% dos pacientes apresentam contagem de leucócitos iniciais de menos de 10.000/mm³, outros 40% com contagem entre 10.000 e 100.000/mm³, e somente 10% com leucócitos acima de 100.000/mm³. A contagem de blastos em sangue periférico é variável, podendo apresentar-se desde indetectável até em alta porcentagem.

Além do hemograma, outros exames gerais são importantes ao diagnóstico e visam analisar a função de outros órgãos e detectar comorbidades:

- Exames bioquímicos: ureia, creatinina, ácido úrico, sódio, potássio, bilirrubinas totais e frações, transaminases, desidrogenase lática, fosfatase alcalina, gama-glutamil transferase, cálcio, fósforo e magnésio.
- Sorologia para hepatites A, B, C, HIV, HTLV, Chagas, toxoplasmose, citomegalovírus (CMV).
 - Coagulograma.
 - Urina I.
 - Radiografia simples de tórax de frente e perfil.
- Avaliação de função cardíaca (ecocardiograma ou gated).
 - Ultrassom de abdome e pelve.
- Estudo do liquor com pesquisa de células neoplásicas.

A avaliação medular é composta pelo esfregaço do aspirado de medula óssea, citoquímica, imunofenotipagem, material para citogenética e biologia molecular. Em raras situações, o aspirado medular é seco e a biópsia medular deve ser realizada para estudo morfológico e por imuno-histoquímica.

Morfologicamente, os linfoblastos B e T são indistiguíveis e a diferenciação imunofenotípica é mandatória. Os linfoblastos variam de pequenos com alta relação núcleo-citoplasma até células grandes com citoplasma mais abundante. O núcleo é mais condensado que o dos mieloblastos e o citoplasma é basofilico sem grânulos na maior parte dos casos. Na LLA-L3/linfoma de Burkitt as células leucêmicas se apresentam uniformes e com vacúolos citoplasmáticos muito característicos.

A citoquímica é utilizada para diagnóstico diferencial com as LMA. Os linfoblastos são negativos para reação de mieloperoxidase (Pox) e Sudam black B (SBB).

Para a classificação das leucemias é necessário um extenso painel imunofenotípico. A imunofenotipagem realizada pela técnica de citometria de fluxo, avalia marcadores de superfície, citoplasmáticos e nucleares. Também é importante para revelar marcação aberrante nos linfoblastos, alteração utilizada posteriormente para pesquisa de doença residual. Por definição, a LLA-B é caracterizada pela expressão de antígenos de células B (CD 119, CD79a e CD22) e a LLA-T é caracterizada pela expressão do marcador de linhagem T (CD3).

As alterações citogenéticas encontradas na LLA variam de acordo com a idade e determinam prognóstico da doença (Quadro 1). A mais recente classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) inclui múltiplos subtipos de LLA-B com alterações citogenéticas recorrentes,

Quadro 1.		
LLA células B preco	ce	
	Adultos	Crianças
Hiperdiploidia	9%	30%
BCR-ABL1	33%	496
MLL	13%	996
E2A-PBX	496	546
MYC	546	296
ETV6-RUNX1	3%	25%
Outros	33%	25%
LLA células T preco	00	
	Adultos	Crianças
HOX11	33%	396
MLL-ENL	2%	296
HOX11L2	5%	20%
LYL1	33%	58%
TAL1	33%	5896
Outros		596

resultando em fusões gênicas. Essas alterações estão associadas com fenótipos e prognósticos distintos e as técnicas moleculares também podem ser utlizadas para pesquisa de doença residual.

Classificação

As classificações incluem critérios morfológicos (classificação FAB)⁶, imunofenotípicos (classificação EGIL)¹³ e genético-moleculares^{14,15}. A classificação da OMS associa dados imunofenotípicos a genético-moleculares¹⁴.

O critério diagnóstico de LLA pela classificação FAB inclui 30% ou mais de blastos na medula óssea, caracterizados pela ausência de grânulos no citoplasma das células e menos de 3% desses blastos positivos na reação de Pox e/ou SBB6 (Figuras 3 a 9). São reconhecidos três tipos de LLA do ponto de vista morfológico:

- LLA tipo L1 (Figura 3): blastos pequenos, homogêneos, alta relação núcleo-citoplasmática, citoplasma escasso e nucléolo pouco evidente.
- LLA tipo L2 (Figura 4): blastos de tamanho variável, relação núcleo-citoplasmática menor, citoplasma basofílico sem grânulos, núcleo com membrana nuclear irregular e cromatina frouxa com nucléolo proeminente.
- LLA tipo L3 (Figura 5): blastos de grande porte, com citoplasma intensamente basofílico e com vacúolos. Correlaciona-se com fenótipo B maduro (classificação EGIL), linfoma de Burkitt (classificação da OMS).

A diferenciação citomorfológica entre L1 e L2 não tem relevância clínica ou prognóstica.

O estudo imunofenotípico é fundamental para a distinção da LLA da LMA (particularmente da LMA com diferenciação mínima) e da leucemia bifenotípica. A clas-

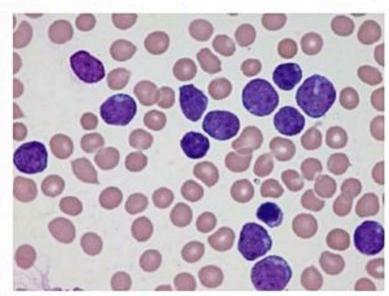


Figura 3. LLA-L1 (Leishman x 1.000).

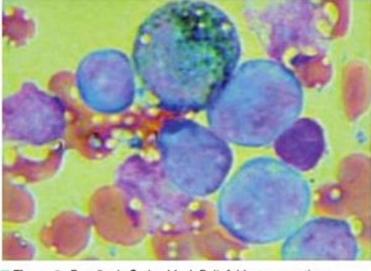


Figura 6. Reação de Sudan black B: linfoblastos negativos.

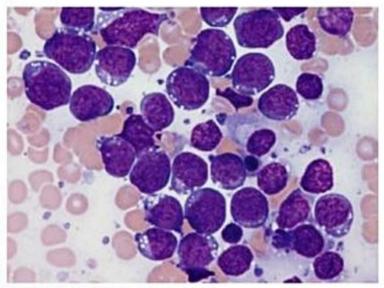


Figura 4. LLA-L2 (Leishman x 1.000).

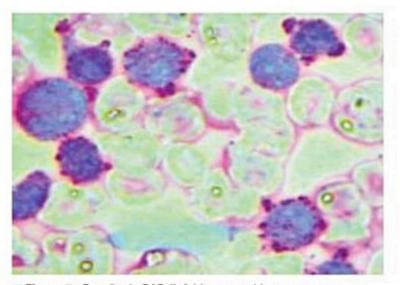


Figura 7. Reação de PAS: linfoblastos positivos em coroa.

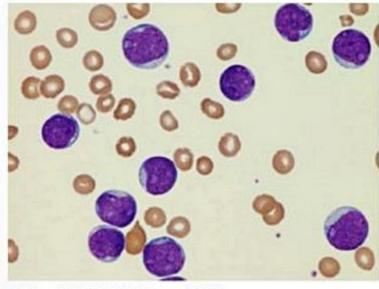


Figura 5. LLA-L3 (Leishman x 1.000).

sificação imunofenotípica foi introduzida em 1995, e a classificação do European Group for the Immunological Classification of Leukaemias (EGIL) é a mais utilizada¹³, sendo ela:

- LLA de linhagem B (CD19 positivo, e/ou CD79a e/ou CD22 positivo): 75% das LLA (Quadro 2 e Figuras 10 e 11).
- LLA de linhagem T (CD3 citoplasmático ou de membrana positivo): correspondem a 25% das LLA no adulto (Quadro 3 e Figura 12).

A classificação da LLA pela OMS de 2008 estabelece ser necessários > 20% de blastos na medula óssea. A LLA-L3 é excluída desta classificação das LLA e incluída nas neoplasias de células B maduras¹⁴.

Classificação OMS para neoplasias de precursores linfoides:

- Leucemia linfoblástica B/linfoma linfoblástico B, não especificada.
- Leucemia linfoblástica B/linfoma linfoblástico com anormalidades citogenéticas recorrentes.
- LLA-B/ LLB com t(9;22)(q34;q11.2) BCR-ABL1 (Figura 13).
- LLA-B/ LLB com t(v;11q23); rearranjo MLL (KMT2A) (Figura 14).
- LLA-B/ LLB com t(12;21)(p13;q22); TEL-AML1 (ETV6-RUNX1).

Classificação EGIL	Imunofenótipo	Frequência
Pró-B (BI)	HLA-DR; TDT; CD 19; CD10 negativo; Ig citoplasmática negativa	10% das LLA do adulto
Comum (BII)	CD10 positivo, Ig citoplasmática negativa	50% das LLA do adulto
Pré-B (BIII)	IgM citoplasmática positiva (Figura 8), CD10 negativo	10% das LLA do adulto
B maduro (BIV)	lg de superfície kappa ou lambda positiva (Figura 9)	5% das LLA do adulto

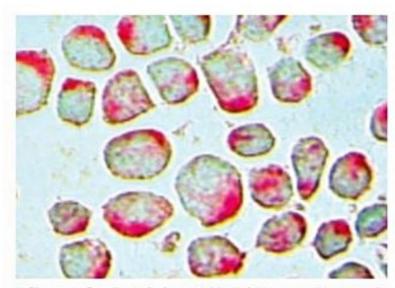


Figura 8. Reação de fosfatase ácida: linfoblastos positivos, reação unipolar.

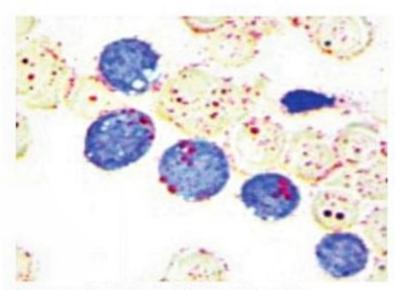
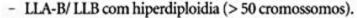
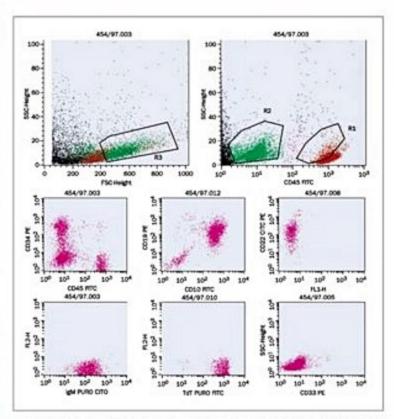


Figura 9. Reação de oil red: linfoblastos L3 positivos.



- LLA-B/ LLB com hipodiploidia (< 46 cromossomos).
- LLA-B/ LLB com t(5;14)(q31;q32) IL3-IGH.



■ Figura 10. LLA pré-B (BIII) CD34+, CD19+, CD22+, CD10 (cALL)+, IgM citoplasmática+. SSC-Height: side scatter height.

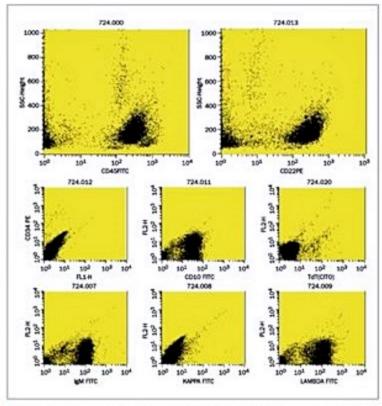


Figura 11. LLA B madura (BIV) FAB-L3: CD34-, TdT-, CD22+, CD10+, IgM+ lambda+. SSC-Height: side scatter height.

- LLA-B/LLB com t(1;19)(q23;p13.3); E2A--PBX1(TCF3-PBX1).
 - Leucemia linfoblástica T/linfoma linfoblástico T.

Classificação EGIL	Imunofenótipo	Frequência
Pró-T (TI)	CD7 positivo, CD2, CD4 e CD8 negativos	7% das LLA do adulto
Pré-T (TII)	CD2, CD7 e/ou CD5 e/ou CD8 positivos (Figura 10)	
T cortical ou T-tímico (TIII)	CD1a positivo e CD7 positivo CD2, CD5, CD4, CD8 positivos	17% das LLA no adulto
T maduro (TIV)	CD3 de superfície positivo, CD1a negativo CD2, CD7 positivos CD4 <u>ou</u> CD8 positivo TCR alfa/beta positivo (subgrupo a) TCR gama/delta positivo (subgrupo b)	1% das LLA dos adulto

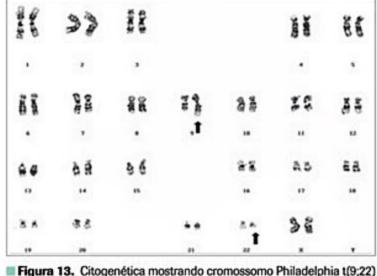
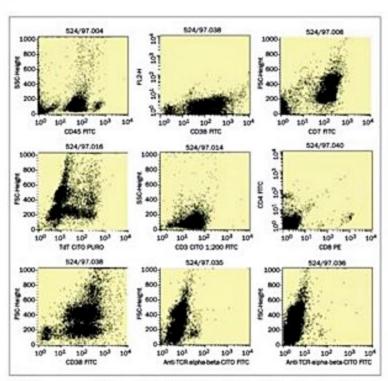


Figura 13. Citogenética mostrando cromossomo Philadelphia t(9;22 (q34;q11.2).



■ Figura 12. LLA pré-T (TII): TdT+, CD7+, CD3 citoplasmático+, CD1a-, CD4-, CD8-. SSC-Height: side scatter height. FSC-Height: forward scatter height.

88 <

Figura 14. Cariótipo mostrando translocação t(4;11)(q13;q23), com rearranjo do gene MLL.

Fatores de prognóstico

A LLA é uma neoplasia bastante heterogênea, os fatores de prognóstico mais relevantes ao diagnóstico incluem idade, leucocitose, subtipo imunofenotípico e citogenético (Quadro 4). Alguns pacientes com pior prognóstico podem se beneficiar de terapêutica mais intensiva, incluindo transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) em primeira remissão¹⁶.

Na LLA do tipo B, há pior prognóstico se o paciente apresentar leucocitose superior a 30.000/mm³; remissão tardia após 4 semanas de tratamento; idade ao diagnóstico superior a 35 anos; subtipo fenotípico pró-B com translocação t(4;11). A citogenética com hiperdiploidia > 50 cromossomos é fator de bom prognóstico em crianças com sobrevida livre de doença até de 90%, mas em adultos o significado prognóstico é mais duvidoso.

Observa-se mau prognóstico quando é observada t(9;22)/BCR-ABL1. Essa translocação ocorre em aproximadamente 25% nos adultos e 3% na criança e associa-se mais frequentemente, com os subtipos B comum e pré-B. Os pacientes que apresentam essa translocação devem ser tratados de forma diferenciada com um inibidor da atividade tirosina quinase da proteína que surge da fusão de ambos os genes (imatinibe).

A LLA pré-B com t(1;19)/PBX-E2A ocorre em 6% das LLA pró-B e em 25% na LLA pré-B, conferindo pior prognóstico. Outras alterações citogenéticas são descritas como fatores de prognóstico na LLA pró-B. A t(12;21) ETV6-RUNX1 presente em 25% das crianças é um fator de bom prognóstico, mas muito rara em adultos. A sobrevida livre de doença nas crianças é de aproximadamente 90%¹⁷.

Variáveis associadas a mau prognóstico na LLA de células T incluem: leucocitose superior a 100.000/mm³, idade avançada, período para obtenção de remissão completa superior a 4 semanas, leucemias com aspecto linfomatoso

Subtipo (incidência)	Características	Citogenética e marcadores moleculares	Fatores específicos de mau prognóstico	Outros fatores de mau prognóstico
LLA pró-B (11%) LLA CD10 negativo	L > 100.000/mm ³ CD13/CD33 (> 50%)	70% t(4;11)/AF4-MLL 20% Fit3 em AF4-MLL	Alto risco	
LLA comum (49%) LLA pré-B (12%)	Incidência > com idade (75% > 55 anos) CD20+ parcial (45%)	4% t(1;19) PBX-E2A Pré-B somente	L > 30-50.000/mm³ t(9;22)/BCR-ABL t(1;19)PBX-E2A	Remissão tardia Pouca resposta a PRD Idade avançada
LLA madura L3 (4%)	Grandes massas DHL elevado (90%) Infiltração de órgãos (32%) SNC (13%) CD20+ (> 80%)	t(8;14)/c-myc-lgH		Resistência in vitro MDR+ Cariótipo complexo
LLA T (25%)	Massa mediastinal (60%) SNC (8%) > 50.000/mm³ T precoce (6%) T tímica (12%) T madura (6%)	20% t(10;14) (46%) < 20% t(11;14) 8% SIL-TAL1 4% NUP213-ABL1 33% HOX11 5% HOX11L2 50% Notch1	LLAT precoce e T madura L > 100.000/mm³ HOX11L2	

e subtipos imaturos pró-T e pré-T (CD3ci+). A leucocitose aumenta o risco de complicações durante a indução do tratamento e as recidivas de SNC são mais frequentes. A sobrevida livre de doença (SLD) é pior se o paciente apresentar o subtipo pró-T e T maduro; enquanto na LLA tímica, a SLD é de 63%. O grupo alemão GMALL indica transplante de TCTH em primeira remissão para os pacientes com subtipos T desfavoráveis¹⁸. Expressão anômala de CD13 e CD33 (marcadores de linhagem mieloide) nas LLA-T também se associa a pior resposta ao tratamento.

Novos genes descobertos estão envolvidos na leucemogênese das leucemias e na resposta ao tratamento, portanto, com implicação prognóstica. A hiperexpressão do gene HOX11L2 na LLA-T tímica e a deleção do gene IKZF1 na LLA-B precursora indicam prognóstico desfavorável^{18,19}. A fusão NUP214-ABL1 (4%) na LLA-T indica que os pacientes devem ser tratados com inibidores de tirosino quinase (imatinib)¹⁸. Recentemente foi observado que cerca de 10% das LLA-B precursoras em crianças e 27% das LLA-B precursoras de adultos têm perfil gênico semelhante ao da LLA Ph+ (LLA BCR/ABL1like), evoluindo de forma adversa, estando ainda em estudo a responsividade a inibidores de tirosina quinases^{11,12}.

Nos últimos anos, diversos estudos em LLA na infância e de adultos identificaram que a doença residual mínima (DRM) é um fator de prognóstico independente para a duração da remissão completa. A DRM pode ser avaliada em momentos fixos dos protocolos de tratamento por citometria de fluxo ou técnica de PCR. Existe uma correlação estreita entre a positividade da DRM e a recidiva²⁰. Se o paciente após indução e consolidação do tratamento apresentar DRM superior a 0,01%, ou seja, 1 linfoblasto para cada 10.000 células normais, o risco de recidiva da doença é de 66 a 88%. Se o paciente apresenta menos de 0,01% de células residuais, o risco de recidiva é de 8%²¹.

Fatores de risco para recidiva em SNC

Em crianças, os principais fatores prognósticos para recidiva em SNC observados são o imunofenótipo T, leucocitose superior a 100.000/mm³, t(9;22), t(4,11), blastos no liquor cefalorraquidiano (iatrogenia), resistência ao metotrexato. Já em adultos, os imunofenótipos T ou B maduros, leucocitose e presença de massa mediastinal são fatores prognósticos para a recidiva em SNC.

A incidência de recidiva no SNC diminuiu após a introdução de tratamento profilático com QT intratecal e sistêmica com altas doses, sendo estimada em 5%²².

Tratamento

O objetivo do tratamento é a erradicação do clone leucêmico e o restabelecimento da hematopoese normal. A QT deve ser precedida de hidratação adequada (3.000 ml/m²/dia) para evitar a síndrome de lise tumoral e alopurinol para prevenir a hiperuricemia. Em muitas ocasiões, principalmente quando o paciente apresentar hiperleucocitose, é necessário alcalinizar a urina, podendo também ser indicada leucaférese em pacientes com leucócitose superior a 100.000/mm³.

O tratamento das infecções bacterianas, fúngicas e, eventualmente, virais com antibióticos de amplo espectro, com cobertura para infecções por germes Gram-negativos, Gram-positivos e germes anaeróbicos, agentes antifúngicos e antivirais é necessário para o suporte clínico.

Adota-se, ainda, terapia de suporte com hemoderivados, para manter os níveis de hemoglobina com os quais o paciente fique assintomático e contagem de plaquetas superior a 10.000/mm³. Os hemoderivados devem ser leucodepletados e preferencialmente irradiados. As plaquetas devem ser obtidas, de preferência, por aférese. A terapia antileucêmica específica na LLA envolve algumas etapas^{4,10,23-25}:

A. Indução da remissão: dura em média 1 ou 2 meses, é feita com 3 ou 4 drogas, como vincristina, antracíclicos (daunorrubicina), asparaginase e prednisona.

B. Consolidação: é realizada habitualmente com altas doses de metotrexato (MTX) ou citarabina (ARA-C). Mais recentemente esquemas de consolidação utilizam altas doses de MTX, associado à L-asparaginase peguilada²⁶.

C.Manutenção: duração média de 2 a 3 anos, feita com MTX e 6-mercaptopurina (6-MP).

D.Profilaxia da infiltração do SNC: frequentemente, os pacientes com LLA apresentam recidiva no SNC. Uma minoria apresenta infiltração ao diagnóstico. A profilaxia é feita com MTX e/ou ARA-C associada à dexametasona (MADIT). Alguns protocolos de tratamento incluem radioterapia de crânio com 1.800 a 2.400 cGy, principalmente em crianças.

Ao contrário da criança que obtém remissão completa de 85 a 90% e maior tempo de SLD, a LLA do adulto pode ser "curada" em apenas 30 a 40% dos casos, metade dos resultados obtidos na LLA da infância. Pacientes que apresentam Ph⁺ tem prognóstico muito ruim e SLD em 5 anos de 10%, são pacientes candidatos ao TCTH alogênico em primeira remissão, embora a associação do imatinibe à QT tenha melhorado a taxa de remissão completa²⁵.

O TCTH alogênico com doador compatível, seja com fonte de medula óssea ou de células-tronco periféricas, é indicado nos pacientes com fatores prognósticos adversos e alto risco para recidiva^{8,22,26,27}. O TCTH alogênico em primeira remissão em pacientes de alto risco melhora os resultados e deve ser proposto. Estudo do grupo LALA comparando TCTH alogênico em primeira remissão com QT de consolidação e manutenção observou que o transplante foi significativamente superior à QT convencional, porém somente nos pacientes de alto risco. A SLD em 10 anos para esses pacientes foi de 44% com TCTH alogênico versus 11% para QT convencional²⁷.

Em relação ao TCTH alogênico aparentado versus não relacionado, a sobrevida total após TCTH alogênico aparentado em pacientes menores de 20 anos é de 48%, comparado a 42% do TCTH alogênico não relacionado (dados do Registro Internacional de Transplante de medula óssea [IMBTR]). Estudos prospectivos observaram resultados de sobrevida global similares com alta porcentagem de recidiva nos aparentados e alta porcentagem de óbitos nos transplantes de doador não relacionado. O grupo ECOG/MRC reporta sobrevida total de 55% para os pacientes de TCTH aparentado versus 46% para os não relacionados (restritos aos pacientes com LLA Ph/BCR/ABL+) e de 39% para os pacientes submetidos a TCTH autólogo²⁸.

Uma revisão baseada em evidências conclui que TCTH em primeira remissão é recomendado para pacientes de alto risco, mas não para pacientes com risco padrão. Em segunda remissão, os resultados são superiores com TCTH quando comparados com QT. TCTH aparentados e não relacionados apresentam resultados comparáveis. Por fim, o TCTH autólogo não parece ser superior a QT²⁹.

Além dos protocolos quimioterápicos habituais, novas drogas e novas modalidades terapêuticas são promissoras. A utilização de drogas como nelarabina, bortezomibe e clofarabina pode melhorar o resultado da LLA-T, assim como o anticorpo monoclonal anti CD20 (rituximab), nas LLA de células B com expressão de CD20. Uma terapêutica promissora é o uso de CAR T-cells (chimeric antigen receptor T-cells), uma imunoterapia ativa que realiza a transferência de células T construídas para expressar um receptor quimérico que pode se ligar a antígenos presentes nos linfoblastos, por exemplo, ao antígeno CD1930.

Experiência do serviço de hematologia do HCFMUSP³¹

Na experiência do Serviço de Hematologia e Hemoterapia do HCFMUSP, de janeiro de 1990 a abril de 2005, foram diagnosticados e tratados 102 pacientes portadores de LLA, com idade média de 30,6 anos. Pacientes com subtipo FAB-L3 ou EGIL BIV, por apresentarem tratamento distinto, não foram incluídos neste estudo. As características clínicas documentadas ao diagnóstico foram: astenia (55,9%); febre (38,8%); dor óssea (28,6%), esplenomegalia (59,7%); hepatomegalia (54,6%); linfadenopatia (52,6%); sangramento (27,5%) e infiltração do SNC (11,8%), massa mediastinal com síndrome de veia cava superior (6 pacientes), coagulopatia (1 paciente), infiltração renal (2 pacientes) e infiltração pulmonar (1 paciente).

Os hemogramas mostraram: mediana de hemoglobina de 8,5 g/dL; mediana de leucócitos de 26.200/mm³ e de plaquetas de 47.000/mm³. Em 98% dos casos, documentaram-se blastos circulantes. Houve predomínio do imunofenótipo B em 69,8% dos casos (pró-B 14,8%, B comum 27,5%, pré-B 27,5%), em relação ao T (pró-T 4,2%, pré-T 10,4%, T cortical 5,2%, T madura 10,4%). Cariótipo normal foi observado em 42,5% (17/40 pacientes) dos casos, cromossomo Ph em 20%; hiperdiploidia 15%; um paciente apresentou t(1;19), um paciente t(4;11) e um paciente t(10;14).

Dos 102 pacientes, 48 (47,1%) foram tratados com protocolo adaptado de crianças (modificação do BFM86) e 40 (39,2%) com protocolo descrito por Linker (1987), 2 outros protocolos foram utilizados nos 14 pacientes restantes. Dez pacientes morreram durante a indução e 70,6% obtiveram remissão.

A idade inferior a 35 anos, SNC não infiltrado ao diagnóstico e imunofenótipo B I e B III se associaram a maior resposta à indução em análise multivariada. Com mediana de seguimento de 49 meses, foi observada sobrevida total a 4 anos de 30,4% (mediana de 19 meses). Análise univariada da sobrevida total mostrou que pacientes com menos de 35 anos e, principalmente, menos de 18 anos apresentam maior remissão completa e o protocolo BFM86 foi associado a melhor sobrevida (Figuras 15 e 16).

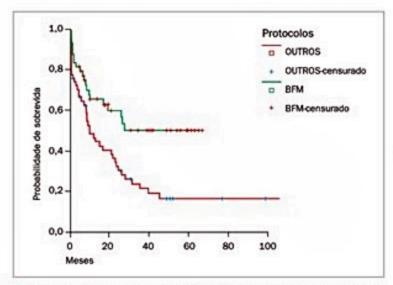


Figura 15. Sobrevida livre de doença em 4 anos BFM 86 m: 42,5%. Outros: 14.2%.

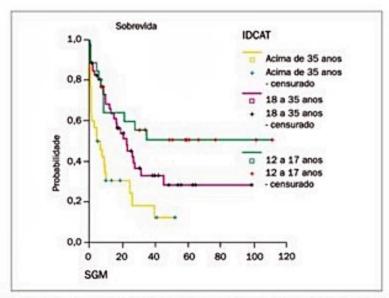


Figura 16. Análise univariada por idade para sobrevida global em 4 anos. 12-17 anos: 50,5%; 18-35 anos: 29,6%; > 35 anos: 10,8%.

Considerações finais

A LLA é uma neoplasia de acúmulo de linfoblastos, a maior parte se originando em células da linhagem B. É a neoplasia mais comum da infância, nos adultos compreende menos de 1% das neoplasias.

A apresentação clínica envolve aspectos decorrentes da insuficiência medular (anemia, sangramento e infecções) e da infiltração de órgãos (adenomegalia, dor óssea, infiltração de SNC e testicular).

O diagnóstico envolve estudo do sangue periférico e da medula óssea, com análise morfológica, imunofenotípica e genética. A classificação imunofenotípica (EGIL) e imunofenotípica/genética da OMS são as mais utilizadas.

A idade adulta, altas leucocitoses, infiltração do SNC, citogenética com hipodiploidia, cromossomo Ph e rearranjo do gene *MLL*, tempo maior para atingir remissão e persistência de DRM são fatores de mau prognóstico.

O tratamento é ajustado ao risco e se baseia em QT sistêmica e do SNC, com fases de indução, consolidação e manutenção. Pacientes de alto risco ou que recaíram são candidatos ao TCTH alogênico.

A expectativa de cura na infância é alta (85%) com nítida redução com o avanço da idade.

Referências bibliográficas

- Velpeau A. Sur la resorption du pus et sur l'alteration du sang dans les maladies, Clinique de persection nenemant. Premier observation. Rev Med. 1827;26:216.
- Craigie D. Case of disease of the spleen, in which death took place in consequence of the presence of purulent matter in the blood. Edinburgh Med Surg J. 1845;64:400.
- Vitale A, Guarini A, Ariola C, Mancini M, Mecucci C, Cuneo A, et al. Adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: biologic profile at presentation and correlation with response to induction treatment in patients enrolled in the GIMEMA LAI. 0496 protocol. Blood. 2006;107:473-9.
- Gökbuget N, Hoelzer D. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. Educational Program American Society of Hematology. 2006;133-41.
- Mandelli F, Annino I, Rotoli B. The GIMEMA ALL 0183 trial. Analysis of 10 year follow-up. Br J Hematol. 1996;92:665-7.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukemias. (FAB Cooperative Group). Br J Haematol. 1976;33:451-8.
- Thiebaut A, Vernant JP, Degos L, Huguet FR, Reiffers J, Sebban C, et al. Adult acute lymphocytic Leukemia Study testing chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation. A follow-up report of the French protocol LALA 87. Hematol Oncol Clin North Am. 2000;14(6):1353-66.
- Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E 2993. Blood. 2005;106:3760-7.
- Armstrong SA, Look T. Molecular Genetics of Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2005;23:6306-15.
- Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2004;350:1535-48.
- Mullighan CG, Roberts KG. Genomics in acute lymphoblastic leukaemia: insights and treatment implications. Nat Rev Clin Oncol. 2015;12:344-57.
- Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, Harvey RC, Yang YL, Pei D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2014;371(11):1005-15.
- Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfão A, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the characterization of leukemias (EGIL). Leukemia. 1995;9:1783-6.
- Harris NL, Jaffe ES, Dielbold J, Flandrin G, Muller-Hermelink K, Vardiman J, et al. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Heamatopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting-Airlie House, Virginia, Nov. 1997. J Clin Oncol. 1999;17(12):3835-49.
- Bain BJ. Classification of acute leukaemia: the need to incorporate cytogenetic and molecular genetic information. J Clin Pathol. 1998;51:420-3.
- Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. Environ. Health Perspect. 2007;115:138-45.
- Arnold R, Beelen D, Bunjes D, Doelken G, Ehninger G, Einsele AA, et al. Phenotype predicts outcome after allogeneic stem cell transplantation in adults high risk ALL patients. Blood. 2003;102:abstract 1719.
- Asnafi V, Buzyn A, Thomas X, Huguet F, Vey N, Boiron JM, et al. Impact of TCR status and genotype on outcome in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: a LAI.A-94 study. Blood. 2005;105:3072-8.
- Dörge P, Meissner B, Zimmermann M, Möricke A, Schrauder A, Bouquin JP, et al. IKZF1 deletion is an independent predictor of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia treated according to the ALL-BFM 2000 protocol. Haematologica. 2013;98(3):428-32.
- Bassan R, Spinelli O, Oldani E, Intermesoli T, Tosi M, Peruta B, et al. Improved risk classification for risk- specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease(MRD) in adult lymphoblastic leikemia (ALL). Blood. 2009;113;18:4153-62.
- Bruggemann M, Raff T, Flohr T, Gökbuget N, Nakao M, Droese J, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2006;107(3):1116-23.
- Gökbuget N, Hoelzer D. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. Educational Program American Society of Hematology. 2006;133-41.
- Durrant IJ, Richards SM, Prentice HG, Goldstone AH. The Medical Research Coucil Trials in Adults Lymphoblastic Leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2000;14(6):1327-51.
- Larson RA. Recent Clinical Trials in Acute lymphocytic leukemia by the Cancer and Leukemia Group B. Hemathol Oncol Clin North Am. 2000;14(6):1367-79.
- Wassmann B, Pfeifer H, Göckbuget N, Beelen DW, Beck J, Stelljes M, et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-

- line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph*ALL). Blood. 2006;108:1469-77.
- Rosen O, Muller HJ, Gökbuget N, Langer W, Peter N, Schwartz Set al. On behalf
 of the GMALL Study Group. Pegylated asparaginase in combination with highdose methotrexate for consolidation in adult acute lymphoblastic leukaemia in
 first remission: a pilot study. Br J Haematol. 2003;123(5):836-41.
- Boissel N, Auclerc M, Lhe'ritier V. Should Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia Be Treated as Old Children or Young Adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 Trials. J Clinl Oncol. 2003;21(5):774-80.
- Goldstone AH, Lazarus HJ, Richards SM, Litzow MR, Chopra R, Burnett A, et al. The Outcome of 551 1" CR Transplants in Adult ALL from the UKALL XII/ECOG 2993 Study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2004;104:615.
- Hahn T, Wall D, Camitta B. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: an evidence-based review. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12:1-30.
- Maude SL, Teachey DT, Porter DL, Grupp SA. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2015;125(26):4017-23.
- Pinheiro Jr. ED, Pracchia LF, Beitler de Mauriño B, Martinez GA, Dorlhiac-Llacer PE, Medina AB, Velloso ED. Prognostic factors in adolescent and adult patients with acute lymphoblastic leukemia with two protocols os chemotherapy: A crosssectional Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015;15(1):e7-e14.

Mieloma Múltiplo e Doenças Relacionadas

Gracia Aparecida Martinez
Camila da Cruz Gouveia Linardi

SUMÁRIO

Introdução, 334

Identificação do componente monoclonal, 334

Patogênese da GMSI e do MM, 335

Alterações genéticas, 335

Gamopatia monoclonal de significado indeterminado, 336

Epidemiologia, 336

Acompanhamento da GMSI, 336

Associação de gamopatia monoclonal com outras patologias

hematológicas e não hematológicas, 336

Mieloma múltiplo, 337

Epidemiologia, 337

Clínica, 337

Doença óssea, 338

Diagnóstico, 338

Fatores de prognósticos, 340

Variantes clínicas, 341

Tratamento do mieloma múltiplo, 341

Amiloidose, 345

Definição, 345

Amiloidose primária, 345

Tratamento da amiloidose, 346

Macroglobulinemia de Waldenström, 348

Definição, 348

Epidemiologia, 348

Patologia, 348

Quadro clínico e alterações laboratoriais, 348

Diagnóstico, 349

Citogenética, 349

Classificação, 349

Fatores prognósticos e critérios para iniciar terapia na MW, 349 Considerações clínicas e laboratoriais para o início de terapia

na MW, 349

Recomendações para acompanhamento de pacientes

em observação, 350

Critérios de resposta ao tratamento, 350

Tratamento da MW, 350

Doenças de cadeia pesada, 350

Doença de cadeia pesada gama, 351

Doença de cadeia pesada alfa, 351

Doença de cadeia pesada Mu, 351

Considerações finais, 351

GMSI ou MM assintomático, 351

MM sintomático, 351

Amiloidose, 351

Macroglobulinemia de Waldenström, 352

Referências bibliográficas, 352

Introdução

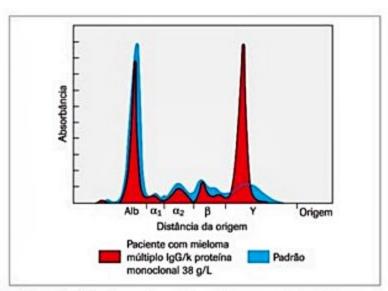
As gamopatias monoclonais compreendem um grupo de doenças caracterizadas pela expansão descontrolada e pelo acúmulo de um único clone de células B, em estádios finais de diferenciação. Essas células secretam um tipo de imunoglobulina designado como componente monoclonal. Ele pode ser observado em situações benignas ou pré-malignas, recebendo a denominação de gamopatias monoclonais de significado indeterminado (GMSI). Nas gamopatias monoclonais malignas, encontram-se doenças relacionadas principalmente aos plasmócitos: mieloma múltiplo (MM) e suas variantes, e doenças em que há diferenciação linfoplasmocitoide macroglobulinemia de Waldenström e doenças de cadeia pesada. Além delas, encontram-se patologias cuja manifestação é decorrente do depósito da imunoglobulina monoclonal, como a amiloidose (AL) e doenças de depósito de cadeias leves e pesadas1.

Identificação do componente monoclonal

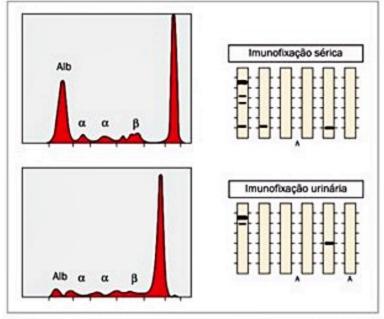
A eletroforese de proteínas (EPT) é o método escolhido para pesquisar a presença de paraproteína (Figura 1). Esse exame deve ser realizado sempre que houver suspeita clínica de mieloma múltiplo, doença relacionada ou, ainda, presença de anemia, dor nas costas, osteopenia, lesões osteolíticas, fratura espontânea, velocidade de hemossedimentação elevada, aumento da viscosidade do plasma, hipergamaglobulinemia, hipercalcemia, insuficiência renal e infecções recorrentes.

A pesquisa do componente monoclonal deve ser feita no soro e na urina. O componente monoclonal é reconhecido como um pico com base estreita na fração beta ou gama da EPT. Quando detectado, deve ser realizada a imunofixação sérica e/ou urinária para determinação da classe de cadeia leve e pesada da imunoglobulina² (Figura 2). A imunofixação também deve ser realizada quando não se observa a presença do componente monoclonal na EPT e existe suspeita clínica forte de doença relacionada ao plasmócito. A imunofixação é extremamente útil quando o componente monoclonal é muito pequeno, como pode ocorrer na amiloidose, nos plasmocitomas solitários, ou após o tratamento com sucesso do mieloma múltiplo ou macroglobulinemia. Deve-se salientar que o componente monoclonal pode estar presente mesmo quando a concentração das proteínas totais e das frações beta e gama estão dentro dos valores da normalidade.

Atualmente, um novo exame laboratorial, baseado na pesquisa de cadeias leves livres kappa e lambda no soro,



■ Figura 1. Eletroforese de proteínas séricas: em azul, padrão normal; em vermelho, presença de pico monoclonal na região de gamaglobulinas.



■ Figura 2. Imunofixação sérica e urinária: presença de pico monoclonal sérico IgG kappa. Presença de pico monoclonal na urina kappa.

serum-free light chain assay (FLC), é realizado para detecção do componente monoclonal. A relação normal kappa/lambda é de 0,26-1,65³. A presença do componente monoclonal ou uma relação anormal FLC indica GMSI ou doença relacionada aos plasmócitos³. Esse teste é particularmente importante nos pacientes com suspeita clínica de amiloidose e quando o componente monoclonal é muito pequeno e não detectado nos exames citados anteriormente.

É essencial diferenciar as gamopatias monoclonais (GM) das gamopatias policlonais, porque as GM são neoplasias malignas ou potencialmente malignas, enquanto as policlonais resultam de doenças inflamatórias ou processos reacionais, como infecções crônicas, doenças hepáticas e doenças do conectivo.

Patogênese da GMSI e do MM

Alterações genéticas

Alterações genéticas são frequentes na GMSI e no MM. Sessenta por cento dos pacientes com MM apresentam translocações cromossômicas que envolvem o cromossoma 14q32 (locus da cadeia pesada de imunoglobulinas). Os cromossomos parceiros e os genes mais frequentemente envolvidos nessas translocações são: 11q13 (gene da ciclina D1), 4p16.3 (oncogenes FGFR-3 e MM-SET), 6p21 (ciclina D3), 16q23 (c-maf) e 20q12(mfr). Essas translocações são importantes na patogênese inicial, determinando a sustentação e a proliferação clonal. São também encontradas na GMSI, quando é empregada a técnica de hibridização in situ por fluorescência (FISH). A deleção do cromossomo 13 também é encontrada com incidência semelhante ao MM; portanto, essa anormalidade não pode ser utilizada para diferenciar GMSI de MM3.4.

Quarenta a cinquenta por cento dos casos de GMSI e MM não apresentam a translocação IgH e, nesses casos, sua patogênese não está esclarecida. A maioria dos casos de MM deste último grupo são caracterizados pelo ganho de um ou mais dos seguintes cromossomas: 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 21, definindo a hiperdiploidia⁴.

Outras alterações genéticas ocorrem durante a evolução da GMSI para MM e durante sua progressão para refratariedade: mutação dos Ras, metilação do p16, translocações secundárias envolvendo o oncogene c-myc e mutação do gene p53 supressor de tumor^{3,4}.

Além das alterações genéticas, foi reconhecida nos últimos anos a importância do microambiente da medula óssea no desenvolvimento do MM. A localização preferencial dos plasmócitos na medula óssea é o resultado da interação dessas células com fatores e células do microambiente medular que sustentam o desenvolvimento tumoral⁵.

O microambiente medular apresenta alterações significativas com a progressão da doença:

A.aumento da angiogênese, que é marcadamente menor na GMSI;

B. supressão da imunidade celular;

C.ativação de vias de sinalização envolvendo citoquinas e moléculas de adesão, que serão responsáveis pela proliferação e proteção à apoptose dos plasmócitos malignos^{3,5}.

O aumento da angiogênese correlaciona-se com a agressividade da doença. Entretanto, não foi demonstra-do aumento de expressão de citoquinas responsáveis pela angiogênese, como fator de crescimento do endotélio vascular, fator de crescimento do fibroblasto ou de seus receptores, quando comparados casos de GMSI, MM assintomático e MM ativo. Recentemente, foi descrita perda da atividade inibitória da angiogênese com a progressão da doença. Estudos procuram identificar esses inibidores³.

Gamopatia monoclonal de significado indeterminado

Recentemente foram revistos os critérios para o diagnóstico de GMSI pelo International Myeloma Working Group (IMWG): presença de componente monoclonal ≤ 3,0 g/dL, medula óssea com porcentagem de plasmócitos inferior a 10% e ausência de anemia, hipercalcemia, lesões líticas ósseas ou insuficiência renal atribuíveis à presença da doença plasmocitária e ausência de doenças linfoproliferativas² (Quadro 1).

DOTI / Land	Official Colors & ARR - LH
ROTI (related organ or tissue damage)	Cálcio sérico > 10,5 g/dL Creatinina > 2 mg/dL Hemoglobina < 10 g/dL ou 2 g < normal Doença óssea: lesão osteolítica ou osteoporose
Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI)	Proteína monoclonal no soro < 3,0 g/dL Mielograma < 10% de plasmócitos monoclonais e infiltração discreta na biópsia de MO Ausência de outra doença linfoproliferativa Ausência de lesão em órgão ou tecido
Mieloma múltiplo assintomático	Pico monoclonal ≥ 3,0 g/dL e/ou Mielograma ≥ 10% de plasmócitos monoclonais
Mieloma múltiplo sintomático	Pico monoclonal Plasmócitos monoclonais Presença de uma ou mais manifestações ROTI
Mieloma múltiplo não secretor	Ausência de paraproteína no soro e urina na imunofixação Mielograma ≥ 10% de plasmócitos monoclonais ou plasmocitoma Presença de uma ou mais manifestações ROTI

Epidemiologia

GMSI é a alteração mais frequentemente observada relacionada aos plasmócitos³. Três por cento da população acima de 70 anos apresenta GMSI. A incidência é maior em negros que em brancos. Num estudo com 916 pacientes negros, a incidência foi de 8,6%, enquanto em brancos foi de 3,6%.

Acompanhamento da GMSI

Cerca de 25% dos pacientes com GMSI evoluem para neoplasia relacionada aos plasmócitos ou doenças linfoproliferativas. Todavia, os portadores de GMSI devem ser seguidos indefinidamente, uma vez que o risco de transformação maligna persiste por toda a vida⁶.

A imunoglobulina mais comumente associada à GMSI é do tipo IgG. A concentração da paraproteína é inferior a 1,0 g/dL e ≥ 2,0 g/dL em cerca de 60 e 4,5% dos casos, respectivamente. A concentração das imunoglobulinas não envolvidas está diminuída em 28% dos casos. O componente monoclonal urinário pode estar presente em 20% dos casos³.

A concentração do pico monoclonal ao diagnóstico é fator preditivo de progressão. O risco para o desenvolvimento de MM ou outra doença relacionada, em 20 anos, é de cerca de 14 e 45% em pacientes com componente monoclonal ≤ 500 mg/dL e 2,5 g/dL, respectivamente. Há maior probabilidade de progressão nos casos de IgA e IgM quando comparados aos portadores de IgG^{3,7}.

Embora a presença de lesões líticas na investigação de pacientes com GMSI seja fortemente sugestiva de MM, deve ser afastada a suspeita de carcinoma metastático.

Eletroforese de proteínas deve ser repetida em 6 meses e, se estável, anualmente. Pacientes com critérios de baixo risco para progressão (IgG, proteína monoclonal < 1,5 g/dL, relação normal FLC) podem ser observados menos frequentemente. Devem ser realizados estudo da medula óssea e pesquisa de radiografia de esqueleto se a proteína monoclonal for ≥ 1,5 g/dL, não for IgG ou relação anormal FLC. A medula óssea deve ser avaliada nos pacientes com anemia, insuficiência renal, hipercalcemia ou acometimento de esqueleto. Se o paciente apresentar IgM, deve ser considerada a realização de tomografia de abdome. O paciente deve ser orientado a procurar o médico se apresentar alteração clínica^{3,7}.

Associação de gamopatia monoclonal com outras patologias hematológicas e não hematológicas

O componente monoclonal pode ser observado em doenças linfoproliferativas, como leucemia linfoide crônica, linfomas não Hodgkin e amiloidose. A presença de componente monoclonal também já foi descrita em leucemias agudas, tricoleucemia, leucemia T, doenças mieloproliferativas crônicas e anemia refratária. A proteína monoclonal também pode estar associada à doença de von Willebrand adquirida³.

A presença de componente monoclonal tem sido relatada em artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, escleroderma, polimiosite e espondilite anquilosante. Contudo, como as doenças do conectivo ocorrem em pacientes mais idosos, é difícil estabelecer se a relação é de causa ou coincidência³.

É relatada a ocorrência de GMSI em portadores de neuropatia periférica sensitiva motora. IgM é o tipo mais frequentemente associado com neuropatia. Em aproximadamente 50% dos pacientes com GMSI, a proteína monoclonal liga-se à glicoproteína associada a mielina. Componente monoclonal também é observado em 9% dos casos de doença do neurônio motor. Neuropatia também é observada em portadores de hepatite C, em que a paraproteína se comporta como crioglobulina mista.

Líquen mixedematoso (mucinose papular e escleromixedema) é condição dermatológica usualmente associada a IgG lambda. No xantogranuloma necrobiótico, 73% dos pacientes apresentam paraproteína IgG. Pico monoclonal IgM também ocorre associado com a síndrome de Schnitzler, doença rara caracterizada por urticária crônica e pico monoclonal IgM³.

Mieloma múltiplo

O MM é uma neoplasia que acomete principalmente indivíduos na sétima década de vida, é caracterizado pela infiltração da medula óssea por plasmócitos malignos, pela presença de imunoglobulinas monoclonais séricas e/ou urinárias e por lesões osteolíticas. Outros achados são: anemia, insuficiência renal e infecções de repetição^{1,2}.

Epidemiologia

O MM é a neoplasia linfoide mais frequente em negros e a segunda mais frequente em brancos, representando 15% de todas as neoplasias hematológicas. Acomete principalmente indivíduos na sétima década de vida.

Clínica

Os aspectos clínicos encontrados nos portadores de MM são o resultado da combinação de determinados fatores, como infiltração da medula óssea, complicações decorrentes da presença da paraproteína e deficiência de imunoglobulinas normais.

Dor óssea está presente ao diagnóstico em mais de dois terços dos pacientes. A dor piora à movimentação. O paciente pode perder alguns centímetros de altura por conta do colapso de vértebras. Exames de imagem como ressonância magnética, PET/CT e cintilografia com MIBI têm permitido melhor avaliação da doença óssea, mas a radiografia de esqueleto continua sendo o método padrão para estudo. Sintomas relacionados com a compressão da medula espinhal (parestesias, plegias, incontinência ou retenção urinária, obstipação intestinal) estão associados a plasmocitomas em vértebras ou fratura compressiva de vértebras.

Anemia, de grau variável de gravidade, acomete dois terços dos pacientes com MM. O mecanismo da anemia no MM geralmente é multifatorial: 1. secreção inapropriada da eritropoetina;

efeito colateral da quimioterapia e/ou radioterapia;

 destruição dos precursores eritroides determinada pelos plasmócitos, via apoptose induzida pelo Fas. Fraqueza e fadiga refletem a presença de anemia.

O componente monoclonal sérico e/ou urinário pode ser detectado na eletroforese de proteínas ou por imunofixação e ocorre em 99% casos, assim distribuídos: IgG 50%, IgA 20%, proteinúria de Bence-Jones (apenas cadeia leve) 15%. MM IgD, IgE, e IgM e não secretor são raros. A concentração aumentada de paraproteína pode determinar síndrome de hiperviscosidade caracterizada por sonolência e/ou zumbidos e sangramento cutâneo-mucoso. Pode ocorrer quadro respiratório com sintomas clínicos e alterações radiológicas que, erroneamente, podem sugerir edema agudo de pulmão. Sangramento anormal, principalmente epistaxes ou púrpura, podem ser importantes e são secundários à presença de paraproteínas

que interferem na função plaquetária.

Insuficiência renal está presente, ao diagnóstico, em 40% dos pacientes em nosso meio8. As duas principais causas de doença renal são hipercalcemia e rim do mieloma. Hipercalcemia está presente em aproximadamente 20% dos pacientes, sendo uma das causas mais habituais de insuficiência renal. O rim do mieloma é a forma mais comum de doença renal em pacientes com MM. As cadeias leves são filtradas pelos glomérulos e em grande parte reabsorvidas pelas células dos túbulos renais. Entretanto, essa reabsorção pode ser superada pelo aumento de produção no MM, resultando em um aumento de excreção. As cadeias leves podem se precipitar nos túbulos renais como resultado de suas ligações com a glicoproteína de Tamm-Horsfall. Essa ligação ocasiona a formação de cilindros que obstruem os túbulos distais, levando à insuficência renal. A cadeia leve pode também se depositar nos glomérulos. Quando a cadeia leve, depositada nos glomérulos, não forma fibrilas coradas pelo vermelho Congo, esse quadro é denominado doença de depósito de cadeia leve e é caracterizado por glomeruloesclerose nodular. Quando a cadeia leve forma fibrilas que são coradas pelo vermelho Congo, determina amiloidose renal. Essas duas patologias tipicamente se apresentam com síndrome nefrótica e insuficiência renal, ou ambas. Síndrome de Fanconi adquirida, caracterizada pela disfunção de túbulo renal, resultando em glicosúria, fosfatúria e aminoacidúria, pode ocorrer. Esses pacientes apresentam comumente inclusões cristalinas no citoplasma dos plasmócitos e nas células do túbulo renal. O uso de anti-inflamatórios não hormonais, antibióticos, como os aminoglicosídeos, e meios de contraste radiológicos podem precipitar o aparecimento de insuficiência renal nos portadores de MM, devendo, portanto, ser evitados.

Infecções de repetição podem ser a manifestação inicial da doença. Febre geralmente está associada a processo infeccioso. Os principais fatores predisponentes para infecção são: deficiência das imunoglobulinas normais, neutropenia secundária à infiltração da medula óssea por plasmócitos ou como consequência do tratamento².

Doença óssea

A doença óssea⁹ é a principal causa de morbidade no MM, sendo responsável por fraturas patológicas, compressão da medula espinhal, hipercalcemia, dor óssea e, como consequência, diminuição da qualidade de vida.

O mecanismo da doença óssea ainda não está completamente elucidado, mas progressos foram realizados nos últimos anos.

No MM, a doença óssea é causada por um desequilíbrio entre a reabsorção e a formação óssea, decorrente da ativação aumentada dos osteoclastos e da inibição da atividade dos osteoblastos. Os osteoclastos acumulam-se somente na superfície reabsortiva adjacente aos plasmócitos malignos. Não encontramos aumento de osteoclastos em áreas não envolvidas pelo tumor.

Os osteoclastos expressam o receptor de ativação do fator nuclear kB (RANK) e são ativados pelo seu ligante RANKL, expresso na superfície dos osteoblastos e, possivelmente, pelos plasmócitos malignos. Dessa ligação, resulta a ativação de vias de sinalização responsáveis pela diferenciação e ativação dos osteoclastos, determinando a reabsorção óssea. No microambiente da medula óssea normal, a ativação dos osteoclastos é balanceada pela presença da osteoprotegerina (OPG), que compete com o RANKL pela ligação com o RANK, preservando a integridade óssea. No MM, simultaneamente ao aumento da RANKL, ocorre redução da OPG, com consequente aumento da reabsorção óssea. Outros fatores têm sido implicados no aumento da diferenciação dos osteoclastos no MM: interleucina-3, interleucina-6, MIP1a.

Nessa patologia, além do aumento da reabsorção óssea, ocorre inibição da formação óssea, pois a concentração aumentada de IL-3, IL-7 e DKK1 produzidos por células do estroma inibe a formação de osteblastos. Portanto, no MM ocorre reabsorção óssea sem formação óssea. Por essa associação, as lesões ósseas do MM são exclusivamente osteolíticas⁹.

Diagnóstico

Pacientes com um ou mais sintomas ou sinais descritos anteriormente devem se submeter à confirmação laboratorial para o diagnóstico de MM. Para isso, solicitam-se os seguintes exames: eletroforese de proteína total e frações, eletroforese de proteína urinária, imunofixação sérica e urinária, proteinúria de 24 horas. Na eletroforese de proteínas, pico monoclonal é encontrado em 80% dos casos. Dez por cento dos pacientes apresentam hipogamaglobulinemia e 10% apresentam padrão normal. Nos pacientes que secretam apenas cadeia leve, o componente monoclonal pode ser detectado apenas na urina. Quando não identificado o componente monoclonal, é indicada realização da pesquisa de FLC no sangue, cuja relação kappa/lambda anormal identifica clonalidade e permite também avaliar a resposta ao tratamento. Um por cento dos casos de MM são não secretores, isto é, não secretam cadeia leve ou pesada.

O aspirado de medula óssea habitualmente apresenta infiltrado plasmocitário ≥ 10%, variando de < 5% a quase 100% das células nucleadas da medula óssea (Figura 3). O envolvimento da medula óssea pode ser focal, requerendo, em alguns casos, inúmeras avaliações da medula óssea.

Outros exames são importantes para a avaliação da lesão orgânica ou tecidual, para estabelecer o estadiamento clínico e como fator de prognóstico: hemograma completo, ureia, creatinina, cálcio sérico, desidrogenase láctica, dosagem de imunoglobulinas, beta-2-microglobulina ($\beta_2 M$), viscosidade sanguínea e estudo radiológico do esqueleto (Quadro 2).

Quadro 2. Exames para o diagnóstico de mieloma múltiplo História e exame físico Hemograma completo Bioquímica incluindo creatinina e cálcio sérico Eletroforese de proteínas séricas e imunofixação Proteinúria de 24 horas, eletroforese de proteínas urinárias e imunofixação Mielograma e/ou biópsia de medula óssea (citogenética, se possível) Radiografia de esqueleto. Tomografia computadorizada ou ressonância magnética, quando indicado Beta-2-microglobulina, desidrogenase láctica

Determinação de cadeia livre no soro, se necessário

Em 2003, o IMWG publicou os critérios que definem o MM assintomático e o sintomático. Nesse trabalho, foram definidos os aspectos que caracterizam a lesão orgânica ou tecidual (ROTI = related organ or tissue impairment) resultante da proliferação clonal plasmocitária: hipercalcemia (cálcio sérico > 10,5 mg/dL); insuficiência renal (creatinina > 2 mg/dL); anemia (Hb < 10 g/dL); lesões osteolíticas ou osteoporose; hiperviscosidade; amiloidose e infecções bacterianas recorrentes (> 2 episódios/ ano). O MM sintomático² é definido pela presença da proteína monoclonal, pela infiltração plasmocitária da medula óssea e pela presença de, pelo menos, uma manifestação ROTI atribuível à atividade do MM. Os valores mínimos do componente monoclonal e da porcentagem de plasmócitos na medula óssea, que, no passado, eram exigência de critérios diagnósticos, não foram incluídos nessa nova classificação, uma vez que 40% dos pacientes com MM sintomático apresentam pico monoclonal inferior a 3,0 g/dL e 5% dos pacientes com MM sintomático apresentam menos de 10% de plasmócitos na medula óssea. O MM assintomático é definido pela presença de pico monoclonal > 3,0 g/dL, e/ou presença de 10% plasmócitos monoclonais no mielograma e ausência de ROTI ou sintomas (Quadro 1).

Em 2014, esses critérios foram revisados e os seguintes marcadores biológicos foram incluídos como definidores de mieloma múltiplo:

Plasmócitos clonais ≥ 60% em medula óssea.

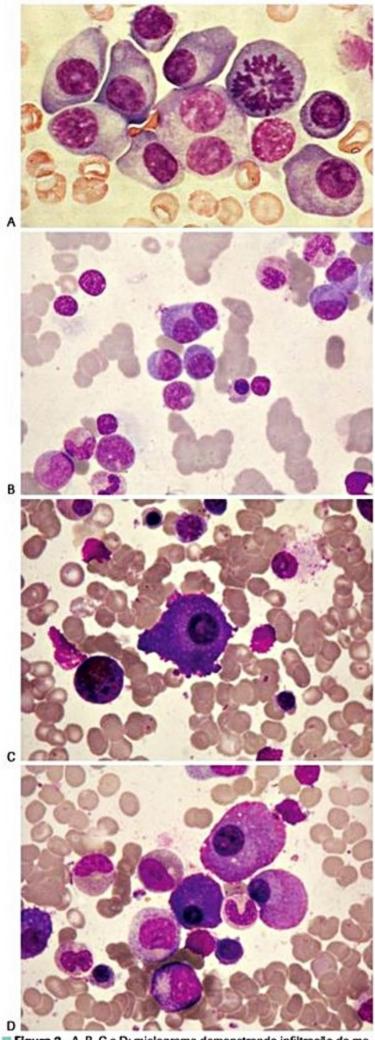


Figura 3. A, B, C e D: mielograma demonstrando infiltração da medula óssea por plasmócitos.

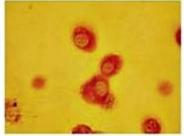




Figura 4. Imunocitoquímica: reação positiva em dourado para cadeia leve kappa em citoplasma de plasmócitos. Reação negativa para cadeia leve lambda.

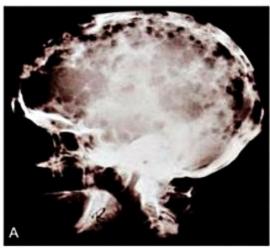




Figura 5. A: lesões líticas em crânio. B: lesões em coluna.

- Razão cadeia leve livre envolvida/não envolvida > 100.
- 3. Lesão focal lítica > 5mm na ressonância magnética. De acordo com IMWG, a presença de um ou mais destes marcadores indica uma probalidade maior que 80% de aparecimento de lesão de órgão em 2 anos, não havendo, portanto, motivo para retardar o início da terapia (Quadro 1A)⁴¹.

Quadro 1A. Critérios de diagnóstico revisados pelo International Myeloma Working Group⁴¹ para mieloma múltiplo e *smouldering* mieloma múltiplo

Definição de mieloma múltiplo (MM) Plasmócitos monoclonais ≥ 10% em medula óssea ou plasmocitoma ósseo ou extramedular confirmados por biópsia e um ou mais dos seguintes eventos:

- Eventos definidores de MM: dano orgânico atribuído à atividade do MM
- Cálcio sérico>10,5 mg/dL
- Creatinina ≥ 2 mg/dL ou clearance de creatinina < 40 mL/minuto
- Hemoglobina < 10 g/dL ou 2 g < valor normal
- Doença óssea: uma ou mais lesão osteolítica no RX, CT ou PET-CT
- Um ou mais dos seguintes marcadores de malignidade:
 - Plasmócitos clonais ≥ 60% em medula óssea
 - Razão cadeia leve livre envolvida/não envolvida > 100
 - Lesão focal lítica > 5 mm na RM

(continua)

 Quadro 1A. Critérios de diagnóstico revisados pelo International

 Myeloma Working Group⁴¹ para mieloma múltiplo e smouldering

 mieloma múltiplo (continuação)

 Definição de mieloma múltiplo indolente (smouldering)

 Ambos os critérios devem estar presentes:

 Proteína monoclonal (lgG ou lgA) ≥ 3,0g/dl ou proteinúria monoclonal ≥ 500 mg nas 24 horas ou medula óssea com 10-60% de plasmócitos clonais

 Ausência de eventos definidores de mieloma ou amiloidose.

Fatores de prognósticos

A sobrevida dos pacientes com MM pode variar de poucos meses a 10 anos, com mediana de sobrevida de 30 meses com a quimioterapia convencional e pode ser superior a 8 anos com as novas modalidades de tratamento como o transplante autólogo de células-tronco hematopéticas (TACTH) e novas drogas. Os fatores de prognóstico permitem avaliar a expectativa de vida dos pacientes e adequar a terapia segundo o grupo de risco. Essa determinação é importante diante dos avanços terapêuticos ocorridos nos últimos anos no tratamento do MM.

Até recentemente o estadiamento de Durie e Salmon¹⁰ (Tabela 1) era o método-padrão para identificar pacientes segundo o risco. Esse sistema de estadiamento clínico baseia-se numa combinação de fatores que se correlacionam com a massa tumoral. A massa tumoral é determinada pela medida da síntese do componente monoclonal e do seu metabolismo. Essa determinação é difícil de ser realizada, mas a massa tumoral mielomatosa pode ser inferida por meio de:

- A. Valores de hemoglobina do sangue.
- B. Cálcio sérico.
- C.Concentração do componente monoclonal no soro e/ou na urina.
- D.Acometimento ósseo avaliado pelo estudo radiológico do esqueleto.

Mais recentemente, vem sendo proposto, sob a organização do IMWG, um novo sistema de estadiamento, International Staging System (ISS)¹¹, baseado nos valores da albumina sérica e da β_2 M. A β_2 M é a cadeia leve do antígeno de histocompatibilidade e é secretada pelas células tumorais, apresentando correlação com a massa tumoral. Essa proteína é excretada pelos rins, portanto, seu valor está aumentado na insuficiência renal. Nesses casos, o aumento da β_2 M é a somatória de dois fatores de prognóstico: massa tumoral e insuficiência renal.

Esse novo sistema é simples, podendo ser utilizado para comparar dados clínicos de diferentes instituições. Os pacientes são classificados em três grupos de risco⁴:

- Estádio I: β₂M < 3,5 mg/dL e albumina ≥ 3,5 g/dL. Mediana de sobrevida de 62 meses.
- Estádio II: β₂M < 3,5 mg/dL e albumina < 3,5 g/dL ou beta₂M ≥ 3,5 e < 5,5 mg/dL. Mediana de sobrevida de 49 meses.</p>
- Estádio III: β₂M ≥ 5,5 mg/dL. Mediana de sobrevida de 29 meses.

Estádio	Critério	Massa tumoral
r	Todos os seguintes: 1. Hemoglobina > 10 g/dL 2. Cálcio sérico normal 3. Radiografia de esqueleto normal (escala 0) ou plasmocitoma solitário 4. Componente monoclonal IgG < 5 g/dL IgA < 3 g/dL Cadeia leve urinária < 4 g/24 h	< 0,6
II	Não estádio I ou III	0,6-1,2
	Um ou mais dos seguintes: 1. Hemoglobina < 8,5 g/dL 2. Cálcio sérico > 12 mg/dL 3. Lesões liticas avançadas (escala 3) 4. Componente monoclonal IgG > 7 g/dL IgA > 5 g/dL Cadeia leve urinária > 12 g/24 h	>1.2
Subclass	ificação	
	renal normal (creatinina sérica < 2,0 mg renal anormal (creatinina sérica > 2,0 m	(345) (57 O)
Escala da	as lesões ósseas	
Osteoporo Lesões liti		

Um estudo brasileiro multicêntrico aplicou esse estadiamento em 1.017 pacientes. A mediana de sobrevida do estádio I não foi alcançada, e nos estádios II e III foi de 57,5 e 24,6 meses, respectivamente⁸.

Outro fator prognóstico no MM é a desidrogenase láctica (DHL). Valores elevados de DHL ocorrem em 2 a 10% dos pacientes e estão associados à presença de doença extraóssea, resposta pobre ao tratamento e sobrevida curta, mesmo em pacientes submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas¹².

Atualmente, a citogenética (FISH) e achados moleculares estão sendo amplamente reconhecidos como fatores de prognóstico. A deleção do 17p (deleção p53), t(14;16), t(14;20) e anormalidades do cromossomo 1 estão associadas a prognóstico reservado. A deleção do cromossoma 13/13q por citogenética convencional e a t(4;14), anteriormente consideradas de alto risco, passaram para grupo de risco intermediário, após a introdução do bortezomibe, uma vez que podem ser mais responsivas a esse agente. A presença de hipodiploidia é considerada risco intermediário e as translocações t(11;14) e t(6;14) baixo risco. Nesse sistema de prognóstico os pacientes de baixo risco, risco intermediário e alto risco apresentam medianas de sobrevida de 3, 4-5 e 8-10 anos, respectivamente¹³.

Variantes clínicas

Mieloma múltiplo não secretor

Quando não é encontrado pico monoclonal sérico ou urinário, o diagnóstico de MM pode ser dificultado. Essa forma de MM, denominado *não secretor*, é rara e apresenta duas variantes:

- Os plasmócitos malignos sintetizam, mas não secretam paraproteína.
- Os plasmócitos não sintetizam a paraproteína. Em ambos os casos, o diagnóstico deverá ser realizado por mielograma ou biópsia de medula óssea.

No MM produtor, mas não secretor, a paraproteína pode ser determinada por técnicas de imuno-histoquímica ou por citometria de fluxo com pesquisa das cadeias pesadas e leves em citoplasma^{1,2}.

Os achados clínicos do MM não secretor são semelhantes aos do MM secretor, mas a incidência de insuficiência renal é menor nesse grupo por causa da ausência de cadeia leve como causa da disfunção renal.

O tratamento do MM não secretor é idêntico ao do MM. A resposta à terapia e a sobrevida são semelhantes às daqueles que apresentam componente monoclonal².

Mieloma múltiplo forma osteoesclerótica

O mieloma múltiplo forma osteoesclerótica é uma neoplasia de plasmócitos frequentemente associada a polineuropatia, organomegalias (hepatomegalia, esplenomegalia), endocrinopatias, gamopatia monoclonal e acometimento de pele. Essas manifestações caracterizam a síndrome de Poems. Anemia é encontrada raramente. Trombocitose é comum. Hipercalcemia, insuficiência renal e fraturas patológicas são raras. O componente monoclonal geralmente é do tipo IgG e IgA, sendo que a cadeia leve lambda ocorre em 90% dos casos. O estudo radiográfico demonstra lesões osteoescleróticas, ao contrário das osteolíticas, habitualmente observadas no MM¹.

Leucemia de células plasmocitárias

O acometimento do sangue periférico pelo MM, caracterizando leucemia de células plasmocitárias, ocorre raramente (2%). Ao diagnóstico, pode-se verificar leucemia de células plasmocitárias primária e também na fase terminal do MM. Os critérios para leucemia de células plasmocitárias são: plasmócitos ≥ 2.000/mm³ ou plasmócitos ≥ 20% dos leucócitos do sangue periférico. A leucemia de células plasmocitárias é cinco a seis vezes mais frequente nos MM IgD e está presente no MM IgE em, aproximadamente, 20% dos casos. A incidência de lesões osteolíticas e dor óssea é menos comum que no MM, enquanto organomegalia e adenomegalias são mais comuns. A leucemia de células plasmocitárias é doença agressiva e determina sobrevida curta.

Plasmocitoma solitário ósseo

Plasmocitomas são tumores resultantes da proliferação de plasmócitos monoclonais. Dependendo da localização, podem ser ósseos ou extraósseos. O plasmocitoma solitário ósseo corresponde a 5% das neoplasias dos plasmócitos. Aparece como lesão única nos exames de imagem do esqueleto, não ocorrendo, habitualmente, acometimento de medula óssea além do local do plasmocitoma e nenhum sinal de danos de órgãos (ROTI)². Apenas 25% dos pacientes apresentam pico monoclonal sérico (geralmente inferior a 3 g/dL) ou urinário. A paraproteína normalmente desaparece após o tratamento local. Os locais mais frequentemente acometidos são: vértebras, costelas, crânio, pelve, fêmur, clavícula e escápula. Os pacientes podem referir aparecimento de tumoração, fratura patológica ou apresentar sintomas neurológicos por causa da compressão da medula espinhal.

Plasmocitoma extraósseo

É uma neoplasia de plasmócitos em local extraósseo e extramedular, correspondendo a 3 a 5% de todas as neoplasias do plasmócito. Oitenta por cento desses tumores ocorrem no trato respiratório superior: orofaringe, nasofaringe, seios da face e laringe. Podem ocorrer no tubo gastrintestinal, na bexiga urinária, no sistema nervoso central, na mama, na tireoide, nos testículos, nos linfonodos e na pele.

Em ambas as formas de plasmocitomas os critérios para ROTI estão ausentes².

Tratamento do mieloma múltiplo

Os pacientes com MM assintomático não devem receber quimioterapia, dado o longo período que podem permanecer assintomáticos. A mediana de tempo entre o diagnóstico e a progressão para doença sintomática é de 2 a 3 anos².

A mediana de sobrevida dos pacientes com MM sintomático anterior à introdução dos agentes alquilantes era de 7 meses, sendo prolongada para aproximadamente 30 meses com a terapia convencional com melfalana e prednisona (MP). Até meados da década de 1980, pouco progresso ocorreu no tratamento do MM, que continuou sendo doença incurável. Embora esquemas com poliquimioterapia, associando ciclofosfamida, vincristina, BCNU à melfalana e à prednisona (protocolo M2) ou o protocolo VAD (vincristina, adriblastina, dexametasona) induzam remissão mais rapidamente, a sobrevida não é superior àquela obtida com MP. Cinquenta a sessenta por cento dos portadores de MM apresentam resposta objetiva ou parcial, mas remissão completa ocorre em apenas 3 a 5% dos casos com quimioterapia convencional (Tabelas 2 e 3).

Em 1983, demonstrou-se que altas doses de agentes alquilantes (melfalana 140 mg/m²) podem induzir resposta, mesmo em pacientes refratários. Como efeito colateral era observada mielossupressão grave e prolongada com taxas elevadas de mortalidade precoce. O período de mielossupressão pôde ser reduzido com o resgate de células-tronco hematopoéticas da medula óssea ou periféricas. No final da década de 1980, o transplante foi incorporado como rotina no MM com aumento significa-

Tabela 2. Protocolos de tratamento de primeira linha para pacientes com MM candidatos a transplante de células-tronco hematopoéticas

Protocolo	Doses	Resposta global
СТО	Ciclofosfamida 500mg VO D1,D8, D14. Dexametasona 40 mg VO D1-D4, D12-D15 ou D1,D8, D15, D22 Talidomida 100mg VO contínuo	82,5%
CyBorDex	Ciclofosfamida 300mg/m² VO D1, D8, D14, D22 Bortezomibe 1,5 mg/m² EV ou SC D1, D8, D15, D22 Dexametasona 40 mg VO D1, D8, D14, D22	89%
VTD	Bortezomibe 1,3 mg/m² EV ou SC D1, D4,D8, D11 Talidomida 100 mg VO contínuo Dexametasona 40 mg VO D1-D4, D9-D12	88%
Dexametasona	Dexametasona 40 mg VO D1-4, D9-12, 17-20	45%
VAD	Vincristina 0,4 mg, EV infusão contínua D1-D4 Dexametasona 40 mg VO D1-4, D9-12, 17-20 Adriamicina 9mg/m² EV infusão contínua D1-D4	52%

Tabela 3. Protocolos de tratamento de primeira linha para pacientes com MM não candidatos a transplante de células-tronco hematopoéticas

Protocolo	Doses	Resposta global
MP	Melfalano 10 mg/m² D1-D4 Prednisona 60 mg/m² D1-D4	50-55%
MPT	Melfalano 10 mg/m² D1-D4 Prednisona 60 mg/m² D1-D4 Talidomida 100 mg VO contínuo	76%
СТО	Ciclofosfamida 500mg VO D1, D8, D14 Dexametasona 40 mg VO D1, D8, D14, D22 Talidomida 100 mg VO contínuo	82,5%
CyBorDex	Ciclofosfamida 300 mg/m² VO D1,-D8, D14, D22 Bortezomibe 1,5 mg/m² D1, D8, D15, D22 VO Dexametasona 40 mg VO D1, D8, D14, D22	89%
VTD	Bortezomibe 1,5 mg/m² D1, D8, D15. Talidomida 100 mg VO contínuo Dexametasona 40 mg VO D1, D8, D14, D22	88%

tivo de RC e aumento da sobrevida livre de progressão com cerca de 10% dos pacientes permanecendo em RC por mais de 10 anos. Após esses resultados, essa modalidade passou a fazer parte da primeira linha de tratamento.

Novas drogas: nos últimos 15 anos, grandes avanços foram realizados no tratamento do MM13. Foram introduzidas novas drogas que têm como alvo inibir a interação plasmócitos-microambiente. Essas interações são responsáveis pelo crescimento e pela sobrevivência da célula neoplásica, e também pelo desenvolvimento de resistência à quimioterapia. Entre essas novas drogas, destacamos a talidomida e seus derivados imunomodulatórios (a lenalidomida e mais recentemente a pomalidomida) e o inibidor de proteosoma, bortezomibe. O bortezomibe é um inibidor de proteasoma inicialmente aprovado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário. Essa droga é ativa nos casos de MM com deleção do cromossoma 13 e na t(4;14)14. Com os resultados obtidos, esse fármaco passou a ser indicado como parte dos protocolos de primeira linha. Essas novas drogas têm demonstrado maior eficácia tanto para pacientes candidatos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TCTH), como não candidatos a esse procedimento. Associação desses novos agentes com alquilantes (ciclofosfamida, melfalana) e dexametasona determina resposta mais rápida e mais profunda. Protocolos de indução utilizando a associação de três drogas tornaram-se o padrão para tratamento de primeira linha dos pacientes com MM (Tabelas 2 e 3). Protocolos com lenalidomida associada à dexametasona também são empregados como primeira linha. Com os novos protocolos, a resposta total, a obtenção de resposta parcial muito boa mais remissão completa e a sobrevida a 3 anos situa-se entre 70 e 93%, 38 e 62%, 74 e 86%, respectivamente – taxas superiores às observadas com a quimioterapia convencional (resposta total de 50%, mediana de sobrevida média de 30 meses e RC 5%). Pacientes com insuficiência renal devem ser preferencialmente tratados com dexametasona associada ao bortezomibe, uma vez que esse fármaco não necessita de ajuste de dose e pode reverter mais rapidamente a disfunção renal.

Indução

A escolha da terapia de indução para pacientes com MM sintomático deve ser diferente para pacientes candidatos e não candidatos ao TACTH (Tabelas 2 e 3).

Pacientes candidatos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas

É importante que sejam evitados agentes que possam interferir na mobilização das células-tronco hematopoéticas (CTH), como amelfalana, e quando utilizada a lenalidomida, a coleta de células-tronco deve ser realizada no máximo após 4 ciclos, uma vez que essa droga pode comprometer a coleta de CTH. A coleta de CTH é geralmente precedida por 4 ciclos de terapia de indução. Os protocolos mais frequentemente utilizados são bortezomibe/ciclofosfamida/dexametasona (VCD) ou bortezomibe/talidomida/dexametasona (VTD) ou ciclofosfamida/talidomida/dexametasona (CTD) ou protocolos com duas drogas: lenalidomida associada à dexametasona (RD). Com os novos protocolos, a resposta total, a ob-

tenção de resposta parcial muito boa mais remissão completa e a sobrevida há 3 anos situa-se entre 70 e 93%, 38 e 62%, 74 e 86%, respectivamente, taxas superiores às observadas com a quimioterapia convencional. Um evento adverso observado nos protocolos que utilizam as drogas imunomodulatórias (talidomida e lenalidomida) é o risco de trombose venosa profunda (TVP). O risco de TVP é de 1 a 3% quando a talidomida é administrada isoladamente e de até 15%, quando associada à dexametasona. A profilaxia para TVP deve ser feita com aspirina, ou varfarina ou heparina de baixo peso molecular, dependendo do risco trombótico do paciente. Para evitar a reativação de herpes zóster, os pacientes que recebem terapia com bortezomibe devem realizar profilaxia com aciclovir. Os pacientes tratados com talidomida e bortezomibe devem ser avaliados clinicamente para sinais e sintomas de neuropatia, evento adverso que pode ocorrer com esses fármacos, e que pode ser evitado com ajuste ou suspensão do fármaco. Inicialmente, o bortezomibe era utilizado na dose de 1,3 mg/m² nos dias 1, 4, 8 e 11, repetindo-se a cada 21 dias. Por conta da incidência de neuropatia, passou a ser utilizado semanalmente na dose 1,5 mg/m², ou subcutâneo com redução da incidência desse evento.

Pacientes não candidatos ao TACTH

Pacientes com mais de 65 a 70 anos ou portadores de comorbidades significativas não são submetidos ao TACTH. Pacientes nessa categoria eram tratados até por 1 ano com melfalana e prednisona (MP), com taxas baixas de obtenção de remissão completa e sobrevida livre de progressão. Com a introdução de novas drogas, que têm sido adicionadas ao protocolo MP, melhores respostas vêm sendo observadas. Atualmente os protocolos mais utilizados em idosos são melfalana/prednisona/talidomida (MPT), melfalana/prednisona/bortezomibe (MPV), ciclofosfamida/bortezomibe/dexametasona (CyBD). Todavia, a incidência de eventos adversos nessa população mais idosa e/ou com comorbidades é maior com esses protocolos. A terapia deve ser adequada ao estado geral do paciente e suas comorbidades. Em pacientes idosos e frágeis, o protocolo MP é considerado a terapia de escolha.

Transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas

O TACTH, apesar de não ser curativo, melhora as taxas de resposta completa e prolonga a mediana de sobrevida global na maioria dos estudos⁹. A princípio, todos os pacientes com idade até 65 anos devem ser considerados candidatos ao TACTH. Estudos mostram que, mesmo em pacientes que não apresentam resposta à terapia de indução, há o benefício do TACTH.

Melfalana, na dose de 200 mg/m², é o condicionamento mais utilizado para o TACTH, sendo superior ao esquema melfalana na dose de 140 mg/m² associado à radioterapia corporal total (8 Gy).

Esse tratamento pode, eventualmente, ser utilizado em pacientes com idade superior a 65 anos, até 70 anos, que estejam em boas condições clínicas. Nesses casos, deve ser feito um ajuste na dose do melfalana. A mortalidade relacionada ao transplante é de 5% em pacientes com idade < 65 anos.

O TACTH determina taxas de remissão completa por volta de 40%. No entanto, mais de 90% dos pacientes apresentam posteriormente evidências de progressão de doença.

- Duplo transplante: após a recuperação do primeiro TACTH, é realizado um segundo procedimento. Para isso, é necessário que sejam coletadas células-tronco suficientes para dois procedimentos antes do primeiro TACTH. Dois estudos clínicos randomizados mostraram que o TACTH duplo determina aumento de sobrevida global e sobrevida livre de progressão em pacientes que não obtiveram redução de pelo menos 90% do pico monoclonal após o primeiro transplante, em comparação ao TACTH único. Pacientes com redução ≥ 90% do pico monoclonal após o primeiro transplante não parecem se beneficiar do duplo TACTH^{15,16}.
- TMO alogênico: as vantagens do TMO alogênico são a ausência de contaminação do enxerto com células tumorais e a presença do efeito enxerto versus mieloma, que ocorre por conta do ataque dos linfócitos T do enxerto às células tumorais do paciente. Todavia, somente 5 a 10% dos pacientes são candidatos a esse tipo de tratamento em razão da idade (só podem ser submetidos a esse tipo de tratamento pacientes com até 55 anos de idade), disponibilidade de doador HLA-compatível e condições clínicas para ser submetido ao procedimento. Além disso, a toxicidade desse tratamento é extremamente elevada. Vários estudos têm sido realizados com o uso de regimes não mieloablativos (uso de condicionamento com dose reduzida) (TMO minialogênico). Os melhores resultados têm sido conseguidos com a associação de TMO autólogo, com o objetivo de levar à redução de massa tumoral, seguido do TMO minialogênico, que tem efeito enxerto versus mieloma. Esse tipo de tratamento deve ser considerado somente no contexto de estudos clínicos 15,16.

Tratamento de consolidação

Com o objetivo de aprofundar a resposta, alguns grupos têm indicado o uso de bortezomibe como esquema de consolidação. Todavia, não há consenso para realização dessa terapia.

Tratamento de manutenção

O tratamento de manutenção tem por objetivo reduzir o risco de progressão ou recaída e prolongar a sobrevida global. A eficácia do uso de talidomida no pós-transplante como determinante de maior sobrevida é ainda motivo de estudo¹⁶. O uso de talidomida por 12 meses como manutenção nos pacientes que não obtiveram resposta parcial muito boa tem levado à obtenção de melhor resposta. Todavia, em muitos casos ocorre neuropatia periférica, determinando a interrupção do tratamento. Atualmente, alguns grupos realizam manutenção com bortezomibe.

Critérios de resposta

Ao tratar um paciente com MM, são necessários parâmetros que nos ajudem a determinar se o tratamento está sendo eficaz ou não. Para isso, definem-se níveis de resposta ao tratamento¹⁷ (Quadro 3).

Critério	Definição
Remissão completa estrita	Remissão completa conforme definido mais: ausência de plasmócitos monoclonais na medula óssea, demonstrada por imuno- -histoquímica ou imunofenotipagem e relação de cadeias leves livres normal
Remissão completa	Ausência de pico monoclonal sérico e/ou urinário pela imunofixação de proteínas Medula óssea ≤ 5% de plasmócitos Desaparecimento de qualquer plasmocitoma
Remissão parcial muito boa	Ausência de pico monoclonal sérico ou urinário pela eletroforese de proteínas, com presença de pico monoclonal pela imunofixação ou redução ≥ 90% do componente monoclonal sérico e componente monoclonal urinário < 100 mg/24 h
Remissão parcial	Redução ≥ 50% no nível de paraproteína sérica e 90% no pico monoclonal urinário ou < 200 mg/24 h Redução do tamanho de plasmocitomas ≥ 50%
Doença estável	Ausência de critério para remissão completa, remissão parcial muito boa, remissão parcial ou progressão
Progressão	Um dos seguintes: aumento de 50% no pico monoclonal sérico ou urinário, hipercalcemia, decréscimo da hemoglobina ≥ 2,0 g/dL, aumento da creatinina ≥ 2 mg/dL, aparecimento de nova lesão osteolítica ou plasmocitoma

Tratamento da progressão

O mieloma múltiplo costuma apresentar evidências de progressão em algum momento após o tratamento de indução ou consolidação. Em pacientes submetidos à quimioterapia convencional, se a recidiva ocorrer a 6 meses do término da terapia, a quimioterapia inicial pode ser reinstituída. Pacientes que tiveram CTH criopreservadas, e que não foram submetidos a TACTH logo no início do tratamento, podem ser submetidos a esse tratamento no momento da progressão.

Na progressão, podem ser adotados esquemas que são utilizados como tratamentos de primeira linha^{16,18}.

Se a recidiva ocorrer após a realização do transplante autólogo de medula óssea, os pacientes devem ser divididos em três grupos: recidiva precoce (< 1 ano), recidiva intermediária (1-3 anos) e recidiva tardia (> 3 anos). Se a recidiva ocorrer precocemente, sugere-se o resgate com novas drogas em protocolos alternados, como bortezomibe/adriamicina/dexametasona, alternando com talidomida/ciclofosfamida/dexametasona. O prognóstico é reservado nesse grupo de pacientes. Se a recidiva ocorrer entre 1 e 3 anos após o transplante, recomenda-se o uso de novas drogas, mas administradas em sequência (i.e., primeiro um esquema não utilizado na indução e, se ocorrer progressão, um segundo esquema). Se a recidiva ocorrer em tempo > 3 anos, recomenda-se indução seguida de um novo TACTH.

Radioterapia

Atualmente utilizada no MM para tratamento de plasmocitomas com compressão de medula espinhal e como paliativo para dor óssea. Deve ser usada com cautela nos candidatos a TACTH, pois pode comprometer a coleta de células-tronco hematopoéticas.

Tratamento do plasmocitoma ósseo solitário (POS)

A radioterapia é o tratamento de escolha, por causa da grande sensibilidade desse tumor a essa forma de tratamento, resultando em um controle local em mais de 80% dos pacientes e em sobrevida prolongada livre de progressão em cerca de 35%. As doses de radiação mais utilizadas são 40 a 50 Gy19,20,21. Plasmocitoma solitário > 5 cm pode ser tratado com quimioterapia sistêmica seguida por radioterapia. Cerca de 50% dos pacientes com plasmocitoma solitário estão vivos em 10 anos; 25 a 40% apresentam sobrevida livre de progressão superior a 10 anos. A ressecção cirúrgica do plasmocitoma solitário raramente é necessária, mas alguns pacientes podem se beneficiar de laminectomia na presença de compressão medular causada por plasmocitomas na coluna vertebral. O uso de corticoide em altas doses geralmente é eficaz nos casos de compressão de medula espinhal19,20.

Tratamento do plasmocitoma extraósseo (PEO)

Assim como o POS, o PEO é altamente radiossensível, sendo essa terapia responsável pelo controle local em 80 a 100% dos casos, com aproximadamente 50 a 65% dos pacientes livres de doença por mais de 10 anos^{19,20}.

A mediana de dose na maior parte dos estudos varia de 35 a 45 Gy.

Tratamento de suporte

Não há terapia curativa para o MM até o momento. O objetivo do tratamento é prolongar a sobrevida livre de progressão e a sobrevida total do paciente e diminuir os sintomas melhorando a qualidade de vida¹³. O tratamento das complicações está descrito no Quadro 4.

Complicação	Opções terapêuticas
Doença dssea	Uso do bisfosfonato ácido zoledrônico mensal, na dose de 4 mg EV em 15 minutos ou pamidronato dissódico 90 mg EV em 3 horas/mensal. Não existe o número de doses ideal, porém a tendência é não ultrapassar 20 a 24 doses, pelo risco de necrose de mandíbula Nos casos de lesões em coluna vertebral com fratura ou risco de fratura: vertebroplastia

Complicação	Opções terapêuticas
Doença óssea	Radioterapia para paliação de lesões ósseas dolorosas ou quando há compressão de medula espinal Uso de analgésicos opioides, se necessário. Evitar AINH
Anemia	Tratar causas reversíveis Pode-se utilizar eritropoetina
Infecções	Vacinar contra Streptococcus pneumoniae, Haemophilius influenzae e vírus Influenza Profilaxia com antibioticoterapia contra agentes encapsulados Profilaxia contra Pneumocystis carinii durante o uso de corticoterapia prolongada
Hipercalcemia	Uso de corticosteroides, hidratação e bisfosfonatos
Insuficiência renal	Correção de hipercalcemia, desidratação e hiperuricemia Tratar a doença rapidamente para reverter a disfunção renal
Síndrome de hiperviscosidade	Hidratação e plasmaférese

Amiloidose

Definição

A amiloidose é uma doença incomum, resultante da deposição de material proteináceo amorfo, acometendo virtualmente qualquer órgão, com compressão de estruturas normais adjacentes e disfunção do órgão infiltrado¹.

A amiloidose abrange um grande grupo de doenças. Atualmente, pelo menos 21 proteínas diferentes são reconhecidas como causa de doença amiloide. Apesar da heterogeneidade de estrutura, todas essas proteínas originam fibrilas amiloides morfologicamente indistinguíveis e o depósito dessa substância é identificado por sua característica birrefringência "verde-maçã" ao microscópio de luz polarizada quando corado pelo vermelho Congo.

A amiloidose é classificada em quatro grupos principais, de acordo com o tipo de fibra proteica:

- Amiloidose primária ou amiloidose de cadeia leve de imunoglobulinas (AL) (associada ao MM).
- Amiloidose secundária (AA), associada a processos inflamatórios crônicos. O processo inflamatório crônico leva ao aumento de produção de uma proteína de fase aguda sintetizada pelo fígado, a proteína sérica amiloide A, precursora do amiloide AA.
- 3. Amiloidose familiar associada à mutação da proteína transtiretina, uma proteína de transporte da tiroxina e do retinol, também produzida pelo figado. Essa mutação é particularmente frequente em populações de Portugal, da Escandinávia e do Japão, determinando cardiomiopatia familiar ou polineuropatia familiar.
- Amiloidose β₂M (associada à hemodiálise)¹. Neste capítulo, é abordada a amiloidose primária.

Amiloidose primária

É uma neoplasia de plasmócitos que secretam uma imunoglobulina anormal que forma um depósito amiloide com as características descritas anteriormente. O principal constituinte desse tipo de amiloide é a região variável da cadeia leve e, menos frequentemente, partes da região constante ou toda a imunoglobulina. A cadeia leve lambda é o subtipo mais comum¹.

Epidemiologia

É uma doença rara de adultos. Em 80% dos casos, é encontrada uma imunoglobulina monoclonal e em 20% dos casos é associada ao MM.

Patogénese

A patogênese da amiloidose ainda não está totalmente esclarecida. Síntese aberrante e processamento proteolítico aberrante das cadeias leves de imunoglobulinas estão envolvidos na sua patogênese. O catabolismo da fibrila amiloide também pode ter uma função no desenvolvimento da doença. Translocações envolvendo o gene da cadeia pesada de imunoglobulinas (IgH) ocorrem em 70% dos casos. O perfil de expressão gênica é diferente do MM.

Aspectos clínicos

A amiloidose costuma envolver vários órgãos (Quadro 5). O coração e os rins são os mais comumente acometidos. A amiloidose renal manifesta-se, usualmente, com proteinúria, determinando síndrome nefrótica. Os níveis séricos de creatinina geralmente encontram-se dentro dos valores da normalidade. Envolvimento cardíaco é habitual e rapidamente progressivo, sendo importante fator de prognóstico. Hepatomegalia é comum. O paciente apresenta aumento de fosfatase alcalina e ausência de anormalidades na tomografia ou ressonância magnética. Esplenomegalia é rara, ocorrendo em 5% dos casos. Hipoesplenismo é identificado pela presença de corpúsculos de Howell-Jolly no sangue periférico e ocorre em 24% dos casos. Macroglossia é observada em 20% dos pacientes. Síndrome de má absorção pelo acometimento do intestino delgado e neuropatia periférica são outras manifestações da amiloidose primária. Perda de peso é comum. O paciente pode apresentar púrpura no pescoço, na face e na região periorbitária.

Quadro 5. Guia para o diagnóstico de amiloidose primária23

Considerar o diagnóstico de amiloidose primária nas seguintes situações:

- Síndrome nefrótica não diabética
- Cardiomiopatia n\u00e3o isqu\u00e9mica: ecocardiograma demonstrando hipertrofia de ventr\u00edculo esquerdo
- Hepatomegalia sem alterações no ultrassom
- Polineuropatia
- Proteinúria de cadeia leve mais mielograma < 10% de plasmócitos

Solicitar imunofixação de soro, urina. Se positiva, amiloidose deve ser considerada

(continua)

Quadro 5. Guia para o diagnóstico de amiloidose primária²³ (continuação)

Biópsia de medula óssea e gordura de subcutâneo. Coloração de vermelho Congo. Habitualmente, biópsia de rim e de fígado não precisam ser realizadas

Prognóstico: ecocardiograma com Doppler. Troponina sérica, hormônio natriurético cerebral (BNP), beta-2-microglobulina

Iniciar terapia

A amiloidose localizada é tipicamente benigna e pode se manifestar isoladamente como síndrome do carpo. Lesões isoladas de amiloidose podem ocorrer na uretra, bexiga, brônquios ou traqueia. Esses pacientes devem receber tratamento localizado, quando indicado, e não ser tratados com terapia sistêmica^{22,23}.

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser feito por meio da pesquisa de amiloide na gordura do subcutâneo, na biópsia de medula óssea, ou em órgão acometido. O parênquima dos órgãos pode ser substituído por grandes depósitos dessa substância. O depósito amiloide é reconhecido na coloração hematoxilina-eosina como uma substância amorfa, eosinofilica, localizada focalmente nas paredes espessadas de vasos sanguíneos, na membrana basal e em tecidos como o adiposo ou na medula óssea. A coloração com vermelho Congo em luz polarizada dá a característica de birrefringência verde. A imuno-histoquímica para identificação do tipo de amiloide é exame de difícil padronização e sem indicação para identificação da cadeia leve de imunoglobulina. Atualmente, a dissecção a laser, associada com espectrometria de massa, é o exame ideal para identificar o tipo de amiloide. Todavia, é realizado somente em alguns centros. No mielograma, a porcentagem de plasmócitos é pequena, geralmente entre 5 a 15%, e deve ser demonstrada a clonalidade. Para o diagnóstico de amiloidose primária, além do depósito amiloide no órgão em estudo, deve ser evidenciada a presença de cadeia leve monoclonal no sangue e/ou na urina ou no tecido estudado. Vinte por cento dos pacientes não apresentam imunoglobulina intacta ou o componente monoclonal é muito pequeno para ser detectado na eletroforese de proteínas. O componente monoclonal é demonstrado na imunofixação em cerca de 90% dos pacientes. Atualmente, a pesquisa de cadeias leves livres no soro está indicada quando a imunofixação é negativa e a suspeita de amiloidose é forte²³ e para avaliação de resposta ao tratamento. Quando realizadas a pesquisa de cadeias leves livres no sangue e a pesquisa de imunofixação em urina, a positividade é de 98%. Esses exames são necessários para diferenciar o depósito da amiloidose primária da secundária. O ideal é que seja demonstrado o tipo de amiloide no tecido examinado.

Prognóstico

A sobrevida é bastante variável, dependendo do órgão predominantemente acometido e do número de órgãos acometidos. A causa mais frequente de morte é cardíaca, tanto por insuficiência cardíaca congestiva como por fibrilação ventricular ou assistolia. A evolução clínica e a resposta ao tratamento são, em grande parte, determinadas pelo grau de acometimento cardíaco. Ecocardiograma para avaliar a função diastólica deve ser realizado ao diagnóstico e em intervalos de 6 meses durante o tratamento. A mediana de sobrevida dos pacientes com amiloidose é de 2 anos, enquanto a mediana de sobrevida dos pacientes com ICC descompensada é de 6 meses. Novos exames permitem avaliar também a função cardíaca: a troponina sérica é um marcador importante do grau de dano por isquemia e o peptídeo natriurético tipo B (BNP) é produzido quando ocorre dilatação do átrio. A ressonância magnética cardíaca é importante para o diagnóstico do acometimento desse órgão pela amiloidose. A β₂M, embora menos importante que a troponina e o BNP, é fator de prognóstico. Valores superiores a 2,7 m/mL conferem sobrevida curta^{22,23}.

Tratamento da amiloidose

A similaridade entre a amiloidose primária (AL) e o MM mostra que o tratamento quimioterápico na AL pode ser útil. O tratamento da AL deve ser iniciado antes que dano orgânico irreversível tenha ocorrido. Portanto, o objetivo é reduzir rapidamente a síntese de cadeias leves monoclonais para impedir a formação de fibrilas amiloides ao suprimir a discrasia plasmocitária de base. A avaliação da resposta deve ser feita pela dosagem de cadeias leves livres no sangue, uma vez que a sua redução ou normalização são indicativos de resposta ao tratamento. A resposta orgânica é mais lenta. A resposta hematológica usualmente resulta em melhora da função orgânica e está associada com aumento e qualidade da sobrevida. A maioria dos pacientes apresenta resposta em 3 a 6 meses, embora possa ocorrer resposta após 12 meses. Realizado o diagnóstico de amiloidose primária, deve-se estabelecer uma estratégia de tratamento baseada em fatores de risco para a indicação de TACTH ou para o tratamento convencional24.

O tratamento de suporte para pacientes que apresentarem disfunção de múltiplos orgãos é também essencial para a qualidade de vida e será discutido adiante.

Transplante autólogo com células-tronco hematopoéticas

O tratamento com quimioterapia em altas doses com suporte de CTH tem sido indicado somente para pacientes selecionados. Inicialmente, a mortalidade relacionada com transplante era muito alta. Foi observado que o número de órgãos envolvidos no momento do transplante tem importante valor prognóstico. A presença de disfunção visceral coloca esses pacientes em alto risco de complicações, incluindo morte súbita cardíaca e sangramento no trato gastrintestinal. Os pacientes passaram a ser classificados segundo o grupo de risco e a dose de melfalana, ajustada segundo esse critério (Quadro 6)²³. Esse procedimento determinou a redução da mortalidade de

30 a 40% para 13 a 14%. Com a experiência dos centros de transplante e com a melhora da terapia de suporte, a taxa de mortalidade vem sendo reduzida.

Na maioria dos casos de AL, o clone é pequeno e a porcentagem de plasmócitos na MO é de 5 a 7%. Portanto, realizar quimioterapia de indução antes do TACTH é desnecessário, e dependendo do protocolo pode prejudicar a mobilização de CTH para o transplante. Uma dose total de melfalana superior a 200 mg reduz a habilidade de mobilizar as células CD34+.

Quadro 6. Tratamento da amiloidose: indicação de transplante autólogo de medula óssea com dose ajustada de melfalano segundo grupo de risco²³

Risco baixo	Risco intermediário	Risco alto
Qualquer idade, todos os critérios: Até dois órgãos envolvidos Ausência de envolvimento cardíaco Clearance de creatinina superior a 50 mL/min	Idade < 71 anos 1 ou 2 órgãos envolvidos, incluindo coração ou clearance de creatinina inferior a 51 mL/min Envolvimento cardíaco assintomático ou compensado	Qualquer critério: 3 ou mais órgãos envolvidos Envolvimento cardíaco avançado
Tratamento	Tratamento	Tratamento
Melfalano 200 mg/m² se < 61 anos Melfalano 140 mg/m² se entre 61 e 70 anos Melfalano 100 mg/m² se > 70 anos	Melfalano 140 mg/m² se < 61 anos Melfalano 100 mg/m² se > 61 < 70 anos	Não realizar TMO

Remissão orgânica prolongada tem sido observada em 40% dos pacientes submetidos ao TACTH. Entretanto, estudo clínico randomizado, com 100 pacientes do grupo francês, demonstrou que a resposta e a sobrevida total são semelhantes quando se compara o TACTH com o protocolo melfalana associada com altas doses de dexametasona (MD). Atualmente, protocolos que utilizam bortezomibe têm demonstrado resposta rápida, sobretudo quando associado com ciclofosfamida e dexametasona (CyBD). Uma vez que esse protocolo não interfere na mobilização de CTH, tem sido proposto tratar os pacientes elegíveis para TACTH com ele e realizar o TACTH apenas para pacientes que não obtiveram resposta completa²⁴.

Em relação ao transplante de medula óssea alogênico e minialogênico, não existem dados na literatura para indicar esse procedimento na AL.

Tratamento convencional da AL

Quando existe contraindicação para realização do transplante autólogo, deve ser ministrada quimioterapia com protocolos adequados às condições clínicas dos pacientes.

O protocolo MP foi, durante anos, o tratamento de escolha para AL, mas com resultados insatisfatórios. Embora apresente a menor toxicidade, sua maior desvantagem é a demora na obtenção de resposta, que pode chegar a 1 ano. Alguns pacientes com doença rapidamente progressiva podem morrer em consequência do depósito de amiloide antes da ocorrência de resposta. Até 30% dos pacientes podem apresentar resposta. Em estudo retrospectivo da Clínica Mayo, foi demonstrado que pacientes com níveis de creatinina superior a 3 mg/dL e fosfatase alcalina superior a quatro vezes o limite normal não apresentam resposta orgânica frequente com esse protocolo. Pacientes com amiloidose cardíaca podem responder ao protocolo MP e alcançar sobrevida longa, enquanto pacientes com neuropatia raramente respondem a esse protocolo²³.

Pacientes que não conseguem tolerar prednisona por causa do envolvimento cardíaco avançado podem se beneficiar de melfalanao oral contínua em baixa dose.

Atualmente, pacientes não candidatos ao transplante podem receber melfalana 0,22 mg/kg D1-D4 com dexametasona 40 mg D1-D4 (MD). Os ciclos podem ser repetidos a cada 28 dias e por aproximadamente 9 meses. Com esse protocolo, foi observada resposta em 67% dos pacientes e melhora da função orgânica em 50% deles²⁵. Pacientes do grupo francês que utilizaram protocolo semelhante apresentaram mediana de sobrevida de 57 meses com o protocolo MD²⁶.

Como a obtenção de resposta rápida é importante para impedir lesão de órgãos, outros protocolos estão sendo avaliados. Atualmente, protocolos utilizando bortezomibe associado a agentes alquilantes e a dexametasona, têm demonstrado resposta rápida, incluindo pacientes com acometimento cardíaco. Recentemente, dois pequenos estudos demonstraram uma resposta hematológica sem precedentes com a combinação de ciclofosfamida/bortezomibe/dexametasona (CyBD) (81 a 94% resposta total, com remisssão completa de 42 a 71%)²⁴. Um grande estudo internacional randomizado encontra-se em andamento comparando MD vs. BMD²⁴.

O tratamento dos pacientes de alto risco continua sendo um desafio, uma vez que dexametasona em altas doses pode causar retenção hídrica importante em pacientes com amiloidose renal ou cardíaca ou desencadear arritmias ventriculares graves. Os agentes quimioterápicos devem ter doses ajustadas de acordo com a clínica do paciente. Portanto, como mencionado anteriormente, a quimioterapia deve ser ajustada às condições clínicas do paciente.

Tratamento da AL localizada

A produção das cadeias leves amiloidogênicas e sua deposição como fibrilas amiloides pode ocorrer ao longo do trato respiratório, na bexiga, na uretra, no crânio, no pescoço e na pele.

O tratamento é conservador e baseado na excisão e terapia local. Depósitos de amiloide ao longo do trato respiratório podem ser tratados utilizando-se ressecção a laser com implantação de stent. A AL de bexiga e uretra se beneficia de instilação local de DMSO e a AL cutânea pode ser tratada com aplicação local de DMSO²³.

Tratamento de suporte

A síndrome nefrótica necessita de suporte geral e terapia com diurético. O uso de inibidor de enzima conversora de angiotensina pode reduzir a proteinúria. A insuficiência renal pode ser tratada com diálise ou transplante renal.

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) pode responder inicialmente aos diuréticos. Bloqueadores de canal de cálcio e betabloqueadores estão contraindicados na amiloidose cardíaca, assim como a digoxina. A digoxina se liga avidamente às fibrilas amiloides, causando toxicidade. O uso de IECA deve realizado com cuidado para evitar hipotensão postural. Um marca-passo cardíaco pode ser necessário em pacientes com anormalidades de condução, como bradicardia sintomática. Em pacientes com ICC terminal, o transplante cardíaco pode ser a única opção e deve ser seguido do tratamento específico da AL.

Neuropatia autonômica com hipotensão postural pode ser difícil de ser manejada. O uso de meias elásticas pode ajudar. A fludrocortisona não costuma ser bem tolerada por causa da retenção hídrica.

Neuropatia periférica com dor neuropática é de dificil controle, podendo-se utilizar a gabapentina.

Envolvimento gastrintestinal também é tratado sintomaticamente. Paresia gástrica pode ser melhorada com uso de pró-cinéticos. A diarreia pode ser manejada com o uso de octreotide.

Macroglobulinemia de Waldenström

Definição

A macroglobulinemia de Waldenström (MW) é uma doença linfoproliferativa crônica caracterizada por infiltração da medula óssea por linfoma linfoplasmocítico e presença sérica de paraproteinemia IgM, de acordo com a classificação da OMS²⁷.

O linfoma linfoplasmocítico é definido como um tumor de pequenos linfócitos, mostrando evidência de diferenciação plasmocitoide.

Epidemiologia

A mediana de idade ao diagnóstico é de 65 anos e cerca de 55% dos pacientes são do sexo masculino. A doença é significativamente mais comum entre brancos do que em negros. O curso clínico em geral é indolente, com uma mediana de sobrevida de 40 a 108 meses, de acordo com diferentes séries.

Patologia

A MW sempre envolve a medula óssea. O esfregaço de medula óssea habitualmente mostra uma proliferação difusa de pequenos linfócitos, linfócitos plasmocitoides (células com citoplasma basofílico abundante, mas com núcleo característico de linfócito) e plasmócitos. Histologicamente, o padrão de infiltração da medu-

la óssea pode ser difuso ou intersticial e raramente nodular ou paratrabecular.

Quadro clínico e alterações laboratoriais^{28,29}

As manifestações clínicas e as alterações laboratoriais associadas com MW são relacionadas à infiltração tumoral e às propriedades específicas da IgM monoclonal.

Os sintomas mais comuns são fadiga e fraqueza, geralmente secundárias à anemia. Sintomas B, como perda de peso, sudorese excessiva e febre afetam 25% dos pacientes. Hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenomegalia ocorrem em 15 a 30% dos pacientes.

Na MW pode ocorrer envolvimento pulmonar, mesmo na ausência de linfadenopatia mediastinal ou hilar. O envolvimento pulmonar consiste em infiltrado pulmonar difuso, massas pulmonares ou derrame pleural.

O achado laboratorial mais comum na MW é anemia com uma mediana de hemoglobina de 10 mg/dL. A anemia é normocítica e normocrômica e a formação de rouleaux geralmente está presente. A anemia é primariamente decorrente de infiltração da medula óssea, mas também pode ser consequência de efeito dilucional ocasionado pela expansão plasmática causada pela IgM sérica.

Em alguns pacientes, a IgM monoclonal tem atividade de crioaglutinina, que pode resultar em hemólise crônica com exacerbações agudas relacionadas com exposição ao frio.

Em 10 a 20% dos pacientes com MW, a IgM monoclonal pode se comportar como crioglobulina tipo I, mas menos de 5% dos pacientes têm crioglobulinemia clinicamente evidente. Sintomas resultam de alteração do fluxo sanguíneo em pequenos vasos e incluem o fenômeno de Raynaud, isquemia das extremidades, úlceras maleolares e púrpura ou urticária. A atividade de anticorpo da IgM monoclonal contra IgG policional forma a base para a crioglobulinemia tipo II. Essa é uma doença de complexo autoimune caracterizada por vasculite que afeta pequenos vasos. As manifestações clínicas incluem púrpura, artralgias e fenômeno de Raynaud, assim como envolvimento do glomérulo, fígado e nervos periféricos. O envolvimento renal é caracterizado por glomerulonefrite membranoproliferativa, que pode causar falência renal, se não for devidamente tratada.

A contagem leucocitária é usualmente normal, mas linfocitose leve não é incomum. Alguns pacientes apresentam leucopenia moderada ou grave. Trombocitopenia leve ocorre em um terço dos pacientes.

A paraproteína IgM é grande, com conteúdo elevado de carboidratos e capacidade de se ligar a componentes do sangue e outros tecidos. Ela pode se comportar como um autoanticorpo, como uma crioglobulina ou interagir com vários fatores da coagulação, levando ao alargamento dos tempos de coagulação e comprometendo a função plaquetária.

Outra complicação decorrente da presença de paraproteína IgM no sangue é a síndrome de hiperviscosidade. Quando moléculas de IgM grandes e com carga positiva estão presentes em excesso, ligam-se eletrostaticamente aos eritrócitos, causando sua agregação e rouleaux, e aumentam a viscosidade sanguínea. A hiperviscosidade ocorre ao diagnóstico em 10 a 30% dos pacientes com MW. Seus sintomas mais comuns são epistaxe, tontura, alterações visuais decorrentes de sangramento retiniano e gengivorragia. Se a hiperviscosidade permanece, ICC, sonolência, estupor e coma podem ocorrer. Deve-se ter cautela com transfusões de hemácias, pois elas podem precipitar piora do quadro clínico.

Finalmente, esses pacientes podem desenvolver neuropatia periférica decorrente de atividade da glicoproteína antimielina associada à IgM monoclonal. Ela se liga com a camada de mielina do nervo periférico e à neuropatia desmielinizante. A neuropatia pode ser também secundária a depósito amiloide.

A presença de cadeia leve na urina ocorre em 80% dos pacientes e ocasionalmente complicações renais decorrentes de nefropatia por cadeia leve estão presentes. Pode ocorrer também comprometimento renal por depósito amiloide.

A β₂M sérica excede o limite superior de referência na maioria dos pacientes com MW sintomático.

Diagnóstico

Todos os pacientes portadores de MW têm uma proteína sérica monoclonal IgM, que geralmente migra na região gama na eletroforese de proteínas séricas. O subtipo precisa ser confirmado pela imunofixação de proteínas séricas. A cadeia leve é kappa em 70 a 80% dos casos²⁹. As imunoglobulinas não envolvidas são menos frequentes e marcadamente diminuídas em relação aos índices apresentados no mieloma múltiplo.

Proteinúria de Bence Jones é comum, mas geralmente não é superior a 1 g/24 h.

A infiltração por linfoma linfoplasmocítico da medula óssea deve ser confirmada por meio de biópsia. Uma biópsia de medula óssea é mandatória para o diagnóstico, enquanto biópsia de linfonodo é encorajada em pacientes com linfonodos acessíveis.

A imunofenotipagem é de grande valor no diagnóstico diferencial das linfoproliferações B³⁰.

O perfil imunofenotípico das células linfoplasmocíticas da MW deve incluir a expressão dos antígenos pan B CD19, CD20, CD22 e CD79, assim como a expressão de IgM de superfície com restrição de cadeia leve.

A maioria dos casos não expressa CD10 ou CD23, mas 5 a 20% dos pacientes expressam CD5.

Expressão de CD25, CD27, FMC7, BCL-2 e CD52 é vista na maioria dos casos, mas CD103 e CD138 raramente são expressos.

O antígeno CD38 pode estar presente com expressão mais fraca do que de plasmócitos e células B progenitoras.

Citogenética31

Em grande parte dos casos não são encontradas alterações citogenéticas nas células da medula óssea de pacientes portadores de MW. Isso reflete, provavelmente em parte, a baixa atividade proliferativa das células clonais da MW.

Quando o cariótipo está alterado, podem ser encontradas várias alterações citogenéticas em um mesmo paciente, sendo em geral inespecíficas. Habitualmente, na MW não há translocações envolvendo o braço longo do cromossoma 14 (alterações do14q32) como nas outras linfoproliferações. Quarenta a 60% dos casos têm deleção do 6q21. Deleção de TP53 ocorre numa minoria de pacientes e parece definir pior prognóstico¹⁴.

Classificação²⁷

Pacientes com proteína IgM monoclonal e infiltração de medula óssea por linfoma linfoplasmocítico são portadores de MW. Pacientes devem ser considerados portadores de MGUS se tiverem gamopatia monoclonal IgM sem evidência morfológica de infiltração de medula óssea por linfoma.

Pacientes com MW são sintomáticos, se tiverem sintomas atribuíveis à infiltração tumoral, como sintomas constitucionais, citopenias, organomegalia e/ou sintomas atribuíveis à proteína monoclonal (síndrome de hiperviscosidade, crioglobulinemia, amiloidose ou fenômenos autoimunes como neuropatia periférica e doença de crioaglutinina).

Fatores prognósticos e critérios para iniciar terapia na MW³²

Pacientes com MGUS ou MW assintomática devem ser reconhecidos e não tratados, pois podem permanecer estáveis por muitos anos. A mediana de sobrevida de pacientes com MW é de 5 anos, mas pelo menos 20% dos pacientes sobrevivem mais de 10 anos, com 10 a 20% dos pacientes morrendo de causas não relacionadas.

Hemoglobina e β₂M ao diagnóstico são fatores importantes que predizem se o tratamento será necessário em curto prazo. A idade é um importante fator prognóstico, assim como a presença de qualquer citopenia e albumina sérica. Por enquanto, não existem dados suficientes para o uso de nenhum desses fatores prognósticos no início e na seleção de terapia.

Considerações clínicas e laboratoriais para o início de terapia na MW

O início da terapia não deve se basear apenas nos níveis séricos de IgM. Deve ser considerado naqueles pacientes que demonstram elevação dos níveis de IgM com sinais e sintomas progressivos.

É apropriado iniciar o tratamento em pacientes com hemoglobina inferior a 10 g/dL e/ou plaquetas inferiores a 100.000/mm³, adenopatia de grande volume, organomegalia, sintomas B ou sintomas associados à paraproteína (como hiperviscosidade, neuropatia sintomática, amiloidose, crioglobulinemia sintomática, insuficiência renal) ou sintoma de transformação para linfoma agressivo.

Recomendações para acompanhamento de pacientes em observação

Pacientes com MW assintomática devem ser avaliados a cada 3 a 6 meses³². Para pacientes com o diagnóstico de IgM MGUS, os níveis séricos de IgM devem ser checados a cada 3 meses no primeiro ano e, se estáveis, deve ser feito um acompanhamento anual. O paciente deve ser orientado a retornar em caso de sintomas.

Critérios de resposta ao tratamento33

Resposta completa (RC): desaparecimento completo do pico monoclonal sérico e urinário por imunofixação, resolução da adenopatia, organomegalia e ausência de qualquer sintoma atribuível à MW. É necessária a ausência de infiltração de medula óssea. A RC deve ser confirmada pelo menos 6 semanas após o diagnóstico dela.

Resposta parcial: redução de pelo menos 50% no pico monoclonal sérico na eletroforese de proteínas e pelo menos 50% na adenopatia e organomegalia, avaliados pela tomografia computadorizada. Não deve haver novos sinais e sintomas da doença.

Doença progressiva: aumento de 25% no pico monoclonal, a partir do valor mais baixo obtido com o tratamento, ou prova de sintomas.

Recidiva de remissão completa: reaparecimento do pico monoclonal ou progressão de sinais e sintomas atribuíveis à doença ou desenvolvimento de qualquer outro sintoma relacionado à doença.

O uso de tomografia computadorizada é recomendado para avaliar resposta ao tratamento. No entanto, não existem evidências suficientes para recomendar o uso rotineiro de ressonância magnética.

Tratamento da MW

Os pacientes com MW podem receber, como opção terapêutica de primeira linha, agentes alquilantes (principalmente clorambucila), análogos nucleosídicos (cladribina ou fludarabina) ou o anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe). Atualmente uma combinação desses agentes é utilizada em diferentes protocolos, incluindo como uma das drogas rituximabe34,35. Os protocolos utilizados são: dexametasona + rituximabe + ciclofosfamida (DRC), fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe (FCR), fludarabina + rituximabe (FR) e cladribina + rituximabe (Cla-R). Aumentos abruptos e transitórios nos níveis séricos de IgM e viscosidade sérica podem ocorrer em alguns pacientes com MW que estejam recebendo terapia com rituximabe34. Portanto, o nível sérico de IgM e a viscosidade sérica devem ser monitorados em pacientes com esse tratamento. Não se sabe se isso é resultado da liberação de IgM na circulação após destruição das células tumorais. A sorologia para hepatites B e C deve ser realizada antes do tratamento com rituximabe. A escolha do tratamento deve ser individualizada considerando-se performance status, achados clínicos como

insuficiência renal, comorbidades e candidatos a TACTH. Clorambucila permanece a terapia de escolha para pacientes idosos e frágeis.

Para pacientes candidatos à quimioterapia em altas doses com resgate de células-tronco hematopoéticas, a exposição a agentes alquilantes e a análogos nucleosídicos deve ser limitada, já que esses fármacos podem depletar CTH³⁶.

Tratamento da doença refratária e recidivada34

O tratamento deve ser introduzido somente quando o paciente apresentar sintomas clínicos e não quando houver aumento do componente monoclonal. Pode-se usar outro tipo de agente de primeira linha que não foi empregado anteriormente. Para os pacientes que apresentaram resposta mantida igual ou superior a 1 ano após a suspensão do tratamento, pode-se reintroduzir o mesmo agente. No entanto, para aqueles que recidivaram e são candidatos à quimioterapia em altas doses, deve-se evitar exposição a agentes alquilantes e análogos nucleosídicos.

Protocolos contendo bortezomibe podem ser indicados nessa situação. O esquema semanal é preferencial, dada a toxicidade neurológica associada ao esquema utilizando essa droga duas vezes por semana.

Tratamento das complicações

O uso da plasmaférese está indicado no tratamento de hiperviscosidade sintomática.

O rituximabe mostrou benefício em pacientes com neuropatia moderada a grave. Para pacientes com neuropatia leve, analgésicos, como gabapentina, e antidepressivos, como amitriptilina, podem ser usados.

Os corticoides podem ser usados na MW sintomática com criglobulinemia mista com deposição de imunocomplexos.

A esplenectomia está raramente indicada, mas pode ser útil quando há esplenomegalia sintomática com hiperesplenismo.

Doenças de cadeia pesada

As doenças de cadeia pesada são caracterizadas pela presença no soro ou na urina de uma cadeia pesada truncada das imunoglobulinas. Essa alteração impede sua ligação à cadeia leve. Para sua identificação, é necessária a realização de imunoeletroforese ou imunofixação, uma vez que, por ser uma imunoglobulina incompleta, sua corrida na eletroforese de proteínas não é característica de cadeia específica. Essas doenças resultam da proliferação de células linfoplasmocitoides ou plasmócitos e são definidas como uma variante não comum de linfoma. As doenças de cadeias pesadas gama, alfa e Mu relacionam--se com uma variante do linfoma linfoplasmocítico, uma variante da leucemia linfoide crônica (LLC) e com uma variante extranodal do linfoma da zona marginal associado ao tecido linfoide da mucosa (MALT), respectivamente1.

Doença de cadeia pesada gama

Aspectos clínicos

A primeira doença relacionada com a produção de cadeia pesada anômala foi a de cadeia gama, também conhecida como doença de Franklin.

Os pacientes apresentam sintomas gerais: anorexia, perda de peso, febre, episódios de infecção, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, envolvimento do anel de Waldeyer.

Tem sido descrita a presença de processos autoimunes: anemia e plaquetopenia. Linfocitose ou linfopenia podem estar presentes. Eosinofilia pode ocorrer. Plasmócitos circulantes ou linfocitose podem sugerir quadro semelhante à leucemia de células plasmocitárias ou à LLC. Geralmente os pacientes não apresentam lesões osteolíticas.

Morfologia da medula óssea: o aspirado de medula óssea geralmente apresenta um aumento de linfócitos, células linfoplasmocitoides e plasmócitos. Eosinofilia raramente é encontrada.

Fenótipo tumoral: a imunofenotipagem demonstra a cadeia pesada gama nos plasmócitos e células linfoplasmocitoides. Essas células apresentam os antígenos de linhagem B e não expressam CD5 e CD10.

Doença de cadeia pesada alfa

Essa doença é uma variante do linfoma MALT, no qual uma cadeia de imunoglobulinas defeituosa é secretada. Ocorre em adultos jovens.

Aspectos clínicos

Acomete o trato gastrintestinal, principalmente o intestino delgado, determinando síndrome de má absorção, diarreia e hipocalemia. Outras manifestações são dor abdominal e febre. Inicialmente, esse processo pode ser resolvido com antibióticos, mas pode evoluir para linfoma de alto grau de malignidade.

Diagnóstico

A lâmina própria do intestino delgado encontra-se difusamente infiltrada por plasmócitos e linfócitos pequenos. Podem ocorrer lesões linfoepitelioides.

Fenótipo tumoral

Os plasmócitos e as células da zona marginal expressam antígenos PAN-B, a cadeia pesada alfa. Essas células não expressam cadeia leve e os antígenos CD5 e CD10.

Doença de cadeia pesada Mu

Essa doença é definida como uma variante da LLC com secreção de uma cadeia pesada truncada Mu. A medula óssea é caracterizada pela presença de plasmócitos com vacúolos e pequenos linfócitos semelhantes aos da LLC.

Aspectos clínicos

Em geral, os pacientes apresentam hepatoesplenomegalia sem linfoadenomegalia. A eletroforese de proteínas costuma ser normal. A cadeia pesada é demonstrada na imunoeletroforese. Cadeia leve na urina é encontrada em 50% dos casos, sobretudo kappa. O defeito da cadeia pesada impede sua associação com a cadeia leve.

Morfologia

Caracteriza-se pela infiltração da medula óssea por plasmócitos vacuolizados, circundados por pequenos linfócitos similares aos da leucemia linfoide crônica.

Fenótipo tumoral

Expressão citoplasmática monoclonal da cadeia pesada Mu. Ausência de expressão de cadeia leve, CD5, CD10.

Considerações finais

GMSI ou MM assintomático

Pacientes com GMSI ou MM assintomático não devem ser tratados. Em caso de dúvida, reavaliar o paciente em 2 meses.

MM sintomático

Nos pacientes com MM sintomático, a terapia deve ser rapidamente iniciada. A escolha da terapia de indução deve ser diferente para pacientes candidatos e não candidatos ao TMO autólogo.

Para pacientes candidatos ao TACTH, protocolos de indução utilizando a associação de três drogas, incluindo um agente imunomodulatório ou inibidor de proteossoma (CTD, CyBD, BTD), tornaram-se o padrão para tratamento de primeira linha dos pacientes com MM. Deve ser evitado o agente alquilante melfalana no tratamento de indução, pois pode interferir na CTH.

Nos pacientes não candidatos ao TACTH, o protocolo melfalana e prednisona (MP) é indicado para pacientes idosos e com comorbidades importantes. Em idosos sem comorbidades importantes pode ser utilizada quimioterapia com a combinação de três farmácos: agente alquilante/corticoide/imunomodulatórios ou inibidor de proteosoma. Embora a sobrevida livre de doença seja superior, existem controvérsias sobre o aumento da sobrevida global, por conta de maior toxicidade observada em pacientes mais idosos.

Para pacientes com insuficiência renal, a droga de escolha é o inibidor de proteosoma, bortezomibe, uma vez que essa droga não necessita de ajuste de dose e pode reverter mais rapidamente a disfunção renal.

Amiloidose

Os pacientes com amiloidose devem ser estratificados segundo grupo de risco. Pacientes de risco baixo ou intermediário podem ser submetidos ao TACTH com dose de melfalana adequada ao grupo de risco. Esse procedimento deve ser realizado em centros com experiência, uma vez que a morbidade e a mortalidade são mais altas nessa patologia. Pacientes não candidatos ao TACTH podem receber o protocolo de quimioterapia convencional com melfalana associada à dexametasona ou protocolos com a associação de três fármacos (agente alquilante/dexametasona/droga imunomodulatória ou inibidor de proteosoma). A quimioterapia deve ser ajustada às condições clínicas do paciente.

Macroglobulinemia de Waldenström

Não existe consenso sobre o melhor tratamento dessa patologia. Quando existir indicação para início do tratamento, podem ser utilizados agentes alquilantes ou análogos das purinas, anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe). Atualmente uma combinação desses agentes é utilizada em diferentes protocolos, tendo como uma das drogas o rituximabe. Deve ser realizada sorologia para hepatites B e C antes da introdução de rituximabe.

Referências bibliográficas

- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization classification of tumors pathology & genetics. Tumour of haematopoetic and lymphoid tissues. International Agency for Research on Cancer, 2001. Plasma cell neoplasms. p.142-60.
- The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Working Group. Br J Haematol. 2003;121:749-57.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undertermined significance. Br J Haematol. 2006;134:573-89.
- Kuehl WM, Bergsagel PL. Early genetic events provide the basis for a clinical classification of multiple myeloma. American Society of Hematol. 2005;346-52.
- Mitisiades CS, Mitsiades NS, Munshi NC, Richardson PG, Anderson CA. The role of the bone microenvironment in the pathology and therapeutic management of multiple myeloma: interplay of growth factors, their receptors and stromal interactions. Eur J Cancer. 2006;42:1564-73.
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, Hermans JE, Melton J. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2002;346:564-69.
- Rajkumar SV. MGUS and smoldering multiple myeloma: update on pathogenesis, natural history, and management. American Society of Hematology. Educational Program Book; 2005.
- Hungria V, Maiolino A, Martinez G, et al. Multiple Myeloma in Brazil: clinical and demographic feature and the utility of ISS in patients, mostly with advanced disease. Haematologica. 2006;91(Suppl. 1):96.
- Roodman GD, Mechanisms of bone metastasis. N Engl J Med. 2004;350:1655-63.
- Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer. 1975; 36:842-54.
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2005;20:3412-20.
- Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G, Jacobson J, Zangari M, Anaissie E, Walker R, Crowley J. Treatment of multiple myeloma. Blood. 2004;103:20-32.
- Kyle RA, Rajkumar SV. An overview of the progress in the treatment of multiple myeloma. Expert Rev. Hematol. 2014;7:5-7.
- Mikhael JR, Dingli D, Vivek R, Craig BR, Buadi FK, et al. Management of newly diadnosed Symptomatic multiple myeloma: update mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. Mayo Clin Proc. 2013;884:360-76.
- 15. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. N Engl J Med. 2004;351:1860-73.
- Reece DE. An update of the management of multiple myeloma: the changing landscape. American Society of Hematology Education Program Book. 2005;353-9.
- Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia. 2006;20:1467-73.

- Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2005 Out;80(10):1371-82.
- Weber DM. Solitary bone and extramedullary plasmacytoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005;373-6.
- Working Group of the UK Myeloma Forum. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. BR; J Haematol. 2004;124:717-26.
- Katodritou E, Terpos E, Symeonidis AS, Pouli A, et al. Clinical feature, outcome, and prognostic factors for survival and evolution to multiple myeloma of solitary plasmacytomas: A report of the Greek myeloma study group in 97 patients. Am J Hemato. 2014;89:803-08.
- Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA. Monoclonal gammophathy of undetermined significance. Waldentron macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2006; 81:693-703.
- Gertz MA, Merlini G, Treon SP. Amyloidosis and Waldentrom's macroglobulinemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2004;257-82.
- Palladini G, Merlini M. Systemic amyloidosis: What an internist should know. Eur J Inter Med. 2013;24:729-39.
- Palladini G, Perfetti V, Obiei L. Association of melphalan and high dose of dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. Blood. 2004;103:2936-8.
- Jaccard A, Moreau P, Leblond V. Autologous stem cell transplantation (ASCT) versus oral melphalan and high dose dexamethasone in patients with AL (primary) amyloidosis: results of the French multicentrec. Randomized Trial (MAG and IFM Intergroup). Blood. 2005;106:421a.
- Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, Fonseca R, Greipp PR, McMaster ML, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Semin Oncol. 2003 Abr;30(2):110-5.
- Gertz MA, Fonseca R, Rajkumar SV. Waldenstrom's macroglobulinemia. Oncologist. 2000;5(1):63-7.
- Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A. Waldenstrom's macroglobulinemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18(4):747-65.
- San Miguel JF, Vidriales MB, Ocio E, Mateo G, Sanchez-Guijo F, Sanchez ML, et al. Immunophenotypic analysis of Waldenstrom's macroglobulinemia. Semin Oncol. 2003;30:187-95.
- Schop RF, Fonseca R. Genetics and cytogenetics of Waldenstrom's macroglobulinemia. Semin Oncol. 2003;30:142-5.
- Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, Barlogie B, Bjorkholm M, Dhodapkar M, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Semin Oncol. 2003;30:116-20.
- Weber D, Treon SP, Emmanouilides C, Branagan AR, Byrd JC, Blade J, et al. Uniform response criteria in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Semin Oncol. 2003;30:127-31.
- Treon SP, Gertz MA, Dimopoulos M, Anagnostopoulos A, Blade J, Branagan AR, et al. Update on treatment recommendations from the Third International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. Blood. 2006;107(9):3442-6.
- Owen RG, Pratt G, Auer RL, Flatley R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of Waldentröm macroglobulinemia. Br J Haematol. 2014:165:316-33.
- Dreger P, Kloss M, Petersen B, Haferlach T, Loffler H, Loeffler M, et al. Autologous progenitor cell transplantation: prior exposure to stem cell-toxic drugs determines yield and engraftment of peripheral blood progenitor cell but not of bone marrow grafts. Blood. 1995;86:3970-8.
- Gertz MA, Anagnostopoulos A, Anderson K, Branagan AR, Coleman M, Frankel SR, et al. Treatment recommendations in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Semin Oncol. 2003;30:121-6.
- Orlowski RZ. Initial therapy of multiple myeloma patients who are not candidates for stem cell transplantation. American Society of Hematology. 2005;338-47
- Kumar S, Rajkumar SV. Thalidomide and lenalidomide in the treatment of multiple myeloma. Eur J Cancer. 2006;42:1612-22.
- Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. Mayo Clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2006;81:1047-53.
- Rajkumar SV, Dimopoulus MA, Palumbo A et al. The Lancet Oncology, 2014; 15:e538-e548

Manifestações Hematológicas das Doenças Sistêmicas

Paulo Augusto Achucarro Silveira Liliana Mitie Suganuma

SUMÁRIO

Introdução, 353 Anemias, 353

> Anemia da doença crônica (anemia da inflamação), 354 Aplasia pura da série vermelha adquirida, 355 Hemólise, 356

Alterações leucocitárias associadas a doenças sistêmicas, 356

Alterações plaquetárias, 357

Pancitopenia, 358

Distúrbios da coagulação, 359

Considerações finais, 361

Referências bibliográficas, 361

Introdução

Os elementos do sangue periférico em geral são maduros, têm tempo de vida limitado e funções definidas. As hemácias, ou glóbulos vermelhos, são os elementos mais frequentes no sangue periférico, têm duração de 80 a 120 dias, e a sua função principal é o transporte de oxigênio aos tecidos. Os leucócitos incluem os granulócitos neutrófilos, os eosinófilos e os basófilos, responsáveis pela defesa do organismo contra agentes infecciosos; outros leucócitos incluem os monócitos, com capacidade fagocítica, além dos linfócitos, envolvidos na resposta imune. A duração desses elementos na circulação é variável, de horas a dias e, no caso dos linfócitos, até anos. As plaquetas, fragmentos de citoplasma da célula precursora, o megacariócito, circulam na periferia dos vasos e têm importante função na hemostasia primária e na coagulação propriamente dita. A duração na circulação é de aproximadamente 7 dias.

No adulto, a produção das células hematológicas ocorre na medula óssea, que produz diariamente 10¹² hemácias, 10¹¹ leucócitos e 10¹¹ plaquetas. A produção dessa quantidade de células é necessária para substituir as utilizadas pelo organismo, além das células senescentes, e isto é muito importante na manutenção da quantidade normal das células circulantes no sangue periférico. Em

situações de maior solicitação, a medula óssea é capaz de aumentar a produção celular em até 10 vezes¹.

As doenças sistêmicas frequentemente se manifestam com diminuição ou aumento das células sanguíneas e muitas vezes, devido à intensidade da manifestação hematológica, pode-se ter dificuldade em reconhecer se se tratar de uma resposta medular secundária ou uma doença hematológica verdadeira. A identificação da real fisiopatologia é muito importante, pois no caso de alteração secundária, o tratamento da doença de base pode reverter a alteração hematológica. A intensidade da resposta pode variar de acordo com a idade do indivíduo, pois a capacidade de resposta medular diminui com a idade, maior no indivíduo jovem e menor no idoso. Isso decorre da quantidade de tecido hematopoético da medula óssea. Por ocasião do nascimento, todo o interior dos ossos é preenchido por tecido hematopoético, havendo com o passar do tempo lenta substituição por gordura. De uma maneira simples, a quantidade de gordura na medula óssea pode ser relacionada à idade do indivíduo; por exemplo, um indivíduo de 20 anos deve ter cerca de 20% de gordura enquanto um de 50 anos terá aproximadamente 50% de gordura na medula óssea. Essa progressão ocorre até os 70 anos, quando a quantidade de gordura estaciona nos 70%, havendo manutenção da hematopoese em torno de 30% a partir dessa idade. Na Figura 1, observa-se os aspectos da medula óssea em diversas idades.

A medula óssea, em vista da alta capacidade proliferativa, é suscetível a situações sistêmicas que possam interferir na estrutura anatômica, que suprimam a produção de fatores de crescimento hematopoéticos, que estimulem a produção de citocinas inflamatórias ou que encurtem a vida das células sanguíneas circulantes.

Frente a essas situações, pode-se ter como resposta anormal nas linhagens eritroide, leucocitária e plaquetária, isoladas ou associadas, além de alterações na hemostasia.

Anemias

A anemia é o sinal clínico mais frequente na prática médica, e é também a mais comum das anormalidades he-

Figura 1. Celularidade em biópsias de medula óssea; (A) medula óssea normal de criança; (B) medula óssea normal de adulto; (C) medula óssea normal de idoso hematoxilina-eosina(HE) 100x.

Hb (g/dL)	Leucócitos totais (por mm²)	Neutrófilos segmentados (por mm³)	Eosinófilos (por mm³)	Basófilos (por mm³)	Linfócitos (por mm²)	Monócitos (por mm³)
13,5-16,5 (homens) 12-15,6 (mulheres)	4.500-11.000	1.800-7.700	0-450	0-20	1.000-4.800	0-800

matológicas associadas a doenças sistêmicas. Dependendo do agente causal, a anemia pode ser secundária à falta de produção (anemias hipoproliferativas), a excesso de destruição (anemias hemolíticas) ou a perdas hemorrágicas.

No Quadro 1, estão apresentadas as causas de anemia associadas a doenças sistêmicas.

Anemia da doença crônica (anemia da inflamação)

A anemia da doença crônica, atualmente denominada mais apropriadamente anemia associada à inflamação, é a causa mais frequente de anemia em pacientes hospitalizados. É considerada a segunda maior causa de ane-

Quadro 1. Principais causas de anemia associadas a doenças sistêmicas

Anemias hipoproliferativas

Processos inflamatórios (colagenoses, doença inflamatória intestinal etc.)

Câncer (tumores sólidos, linfomas, mieloma múltiplo)

Insuficiência renal

Hipotireoidismo

Hipopituitarismo

Síndromes de má absorção

Aplasia pura da série vermelha

Anemias hemolíticas

Infecções (virais, bacterianas, parasitárias)

Autoimunes

Câncer (tumores sólidos, linfomas)

Doença de Wilson

Microangiopatias (PTT, SHU, HELLP, CIVD)

mia, perdendo somente para a anemia por carência de ferro. É uma complicação comum a processos infecciosos, inflamatórios e neoplásicos, podendo estar também associada a trauma grave, diabete, idade avançada e em situações com ativação imune aguda ou crônica. A anemia é de grau leve a moderado, normocítica e normocrômica, e hipoproliferativa, com contagem reticulocitária baixa e nível sérico de eritropoetina inapropriado para o grau de anemia. Apresenta um perfil do ferro característico, representado por ferro sérico baixo, diminuição da capacidade de ligação de ferro do plasma, diminuição da saturação da transferrina, com estoques medulares de ferro normais e ferritina sérica elevada^{3,4}.

Fisiopatologia

A anemia da inflamação é secundária à redução da produção medular de eritrócitos, associada ao discreto grau de hemólise. O estado hipoproliferativo é decorrente de vários fatores⁵, que incluem:

- Alterações no metabolismo do ferro induzidas pela hepcidina, com redução da absorção intestinal de ferro e represamento de ferro nos macrófagos, com hipoferremia e pouco ferro disponível para a eritropoese. A hepcidina é uma proteína de fase aguda produzida pelo figado, que age como regulador negativo da absorção de ferro no intestino delgado e na liberação de ferro pelos macrófagos. A ação se dá pela internalização e degradação da ferroportina, proteína responsável pela exportação do ferro da luz intestinal para o plasma. O aumento da hepcidina está associado à liberação de citocinas, particularmente IL-6 e IL-1, que ocorre frente a processos infamatórios, infecciosos ou neoplásicos.
- Liberação subótima da eritropoietina em resposta à anemia. Na doença crônica, os níveis de eritropoetina estão elevados, mas em proporção menor do que na anemia ferropênica para os mesmos níveis de hemoglobina.

 Discreto encurtamento da sobrevida eritrocitária (discreta hemólise).

A anemia da doença crônica pode ocorrer em pacientes que apresentam doença infecciosa, inflamatória ou neoplásica. O quadro clínico será o da condição clínica de base, associado a sinais e sintomas de anemia.

No Quadro 2, estão situações nas quais a anemia da inflamação pode ser observada.

Quadro laboratorial

O quadro laboratorial da anemia da inflamação inclui5:

- Anemia em geral leve a moderada (Hb entre 9 e 11 g/dL), normocítica e normocrômica.
- Ocasionalmente pode ser microcítica e hipocrômica (< 25% dos casos).
 - Reticulocitopenia.
- Alterações de leucócitos e plaquetas que refletem resposta medular frente a processos infecciosos, inflamatórios ou neoplásicos.
- Ferro sérico e transferrina (ou capacidade total de ligação de ferro do plasma) diminuídos.
 - Saturação da transferrina normal ou diminuída.
 - Ferritina sérica normal ou elevada.
- Receptor solúvel da transferrina normal (diferenciando da carência de ferro, quando o nível está elevado).
- Îndice receptor solúvel da transferrina/ferritina: útil para diferenciar anemia da inflamação da carência de ferro, está diminuído na carência de ferro e normal ou aumentado na doenca crônica.
- Ferro presente na medula óssea (avaliada pela coloração de Perls) em quantidade normal ou aumentada, macrófagos ricos em ferro e poucos sideroblastos.
 - Aumento de citocinas (IL-6, interferon gama).
- Aumento de proteínas de fase aguda (fibrinogênio, proteína C reativa, haptoglobina, fator VIII da coagulação) e do VHS.

Na prática clínica, uma dificuldade diagnóstica ocorre quando há concomitância de inflamação e carência de ferro. Tal dúvida pode ser solucionada pela medida dos níveis de receptor solúvel da transferrina e do índice receptor solúvel da transferrina/ferritina. Outros exames que auxiliam

Quadro 2. Doenças associadas à anemia da inflamação

Infecções subagudas ou crônicas (endocardite infecciosa, tuberculose, osteomielite etc.)

Câncer (tumores sólidos ou hematológicos)

Doenças reumatológicas (artrite reumatoide, LES)

Doença inflamatória intestinal

Doença de Castleman

Insuficiência renal

Insuficiência cardíaca

Doença pulmonar crônica obstrutiva

Idade avançada (aumento de IL-6, processo inflamatório não descoberto)

Variante aguda (após cirurgia, trauma, infarto do miocárdio, sepse)

incluem a avaliação do conteúdo da hemoglobina reticulocitária, que estará mais baixa quando ocorrer carência de ferro. Ocasionalmente pode ser indicada uma prova terapêutica com uso de ferro (via oral ou parenteral).

Tratamento

O tratamento da anemia da inflamação se baseia na correção da doença inflamatória de base, associada à correção da anemia, com uso de estimulantes eritroides (eritropoetina recombinante, darbepoetina) ou com transfusões de concentrados de hemácias, nos casos de anemia sintomática grave.

Nos raros casos em que a doença de base não for óbvia, deve ser feita uma investigação diagnóstica aprofundada, buscando particularmente doenças neoplásicas de difícil abordagem.

Aplasia pura da série vermelha adquirida

É uma causa rara de anemia associada a processos infecciosos, inflamatórios ou neoplásicos. Timomas e linfoproliferações crônicas de linfócitos large granular (Figura 2), estão entre as causas mais comuns, a serem afastadas frente a pacientes com anemia (em geral normocítica ou macrocítica) e reticulocitopenia. O estudo da medula óssea mostra grande diminuição ou ausência de precursores eritroides, com preservação das outras séries hematológicas. Infecções virais são causa de aplasia pura da série vermelha, e quando o agente é o parvovírus B19, pode-se encontrar na medula óssea eritroblastos gigantes, com inclusão nuclear bastante característica (Figura 3). A parvovirose associada à aplasia pura da série vermelha é muitas vezes observada em pacientes com anemias hemolíticas constitucionais, tais como a doença falciforme ou esferocitose, devendo ser suspeitada sempre que ocorrer queda da hemoglobina com reticulocitopenia; em geral tem curso clínico autolimitado. Outras causas de aplasia pura da série vermelha incluem doenças autoimunes, drogas e gravidez.

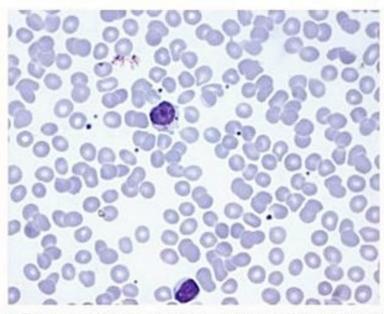


Figura 2. Linfócito large granular em sangue periférico, coloração Leishman 1.000x.

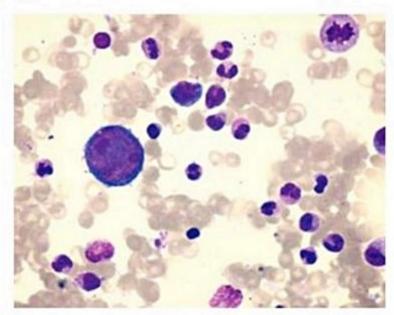


Figura 3. Eritroblasto gigante em medula óssea sem precursores eritroides, sugestivo de parvovirose; coloração Leishman 1.000x.

Figura 4. Aglutinação eritrocitária em sangue periférico, Leishman 1.000x.

Hemólise

Pode ser observada por ação direta nas hemácias em algumas doenças sistêmicas infecciosas (malária, babesiose, bartonelose e na infecção por Clostridium sp.), e em associação com microangiopatia (vasculites, coagulação intravascular disseminada, púrpura trombocitopênica trombótica [PTT] ou síndrome hemolítico-urêmica [SHU]). Um processo infeccioso ou um estado inflamatório agudo pode precipitar hemólise em portadores de deficiência de glicose-6 fosfato desidrogenase (G-6PD). Associada a uma base imune, a hemólise pode estar presente em alguns processos infecciosos, como a sífilis (hemoglobinúria paroxística ao frio), vírus de Epstein-Barr e Mycoplasma pneumoniae (doença da crioaglutinina). A análise do sangue periférico pode ser útil na suspeita desses agentes causais, podendo ser encontrados sinais de aglutinação eritrocitária por crioaglutininas (Figura 4) e atipia linfocitária nas doenças mono-like (Figura 5). No caso de hemólise associada a anticorpos quentes, ou seja, ativos a 37º C, pode ser observada grande quantidade de esferócitos (Figura 6).

Alterações leucocitárias associadas a doenças sistêmicas

Leucocitose, leucopenia, neutrofilia, eosinofilia, linfocitose e linfopenia podem ser observadas dependendo do agente causal. Em adultos, as infecções bacterianas costumam cursar com leucocitose e neutrofilia (Figura 7). Doenças parasitárias, de base alérgica ou associadas a afecções cutâneas podem apresentar eosinofilia (Figura 8). Basofilia pode ser observada em afecções da tireoide ou na mastocitose sistêmica. Linfocitose às custas de linfócitos maduros pode ser observada na coqueluche, constituindo-se ocasionalmente em quadro de reação leucemoide linfoide. Linfocitose com linfócitos atípicos são observados em doenças virais, particularmente nas infecções pelo vírus de Epstein-Barr (mononucleose), na citomegalovirose, na

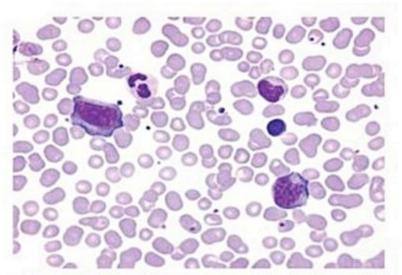


Figura 5. Linfócitos atípicos em sangue periférico, Leishman 1.000x.

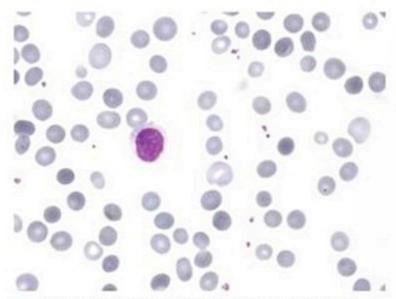
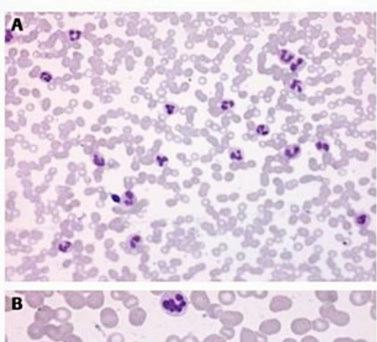


Figura 6. Esferócitos em sangue periférico, Leishman 1.000x.

infecção aguda pelo HIV, na dengue e na toxoplasmose (mono-like) (Figura 5) e linfócitos com núcleos convolutos, também chamados flower cells, podem ser observados na infecção crônica pelo HTLV (Figura 9).



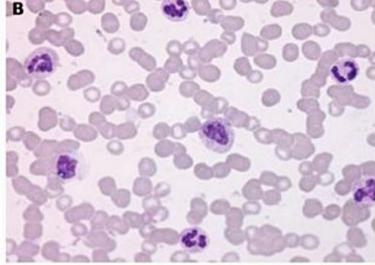


Figura 7. Leucocitose com neutrofilia em sangue periférico. (A) Leishman 500x; (B) Leishman 1.000x.

Leucopenia e neutropenia podem ser encontradas em doenças reumatológicas, tais como a artrite reumatoide e o lúpus eritematoso sistêmico. Mecanismos celulares e/ou humorais estão envolvidos na gênese dessas anormalidades, que podem ser agravadas por infecções associadas ou pelo tratamento imunossupressor instituído para o controle da doença.

Linfopenia pode também fazer parte das alterações hematológicas observadas nas doenças reumatológicas, podendo refletir anticorpos linfocitotóxicos. A apoptose linfocitária exacerbada pode também contribuir para a linfopenia que pode ocorrer no lúpus eritematoso sistêmico. Anormalidades na regulação do antígeno Fas em linfócitos T periféricos naive podem contribuir para o aumento da apoptose.

As principais causas de leucocitose e de leucopenia adquirida de etiologia não hematológica primária estão resumidas nos Quadros 3 e 4.

Alterações plaquetárias

Plaquetopenia é definida por plaquetometria < 150.000/mm³ e é um dos motivos mais comuns de solicitação de avaliação hematológica. É importante excluir se a plaquetopenia é espúria, como a pseudoplaquetopenia

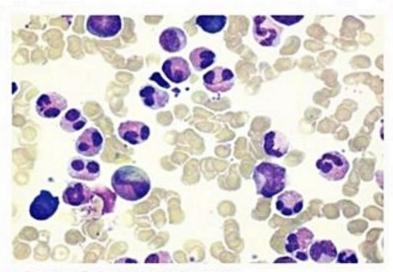


Figura 8. Eosinofilia, Leishman 1.000x.

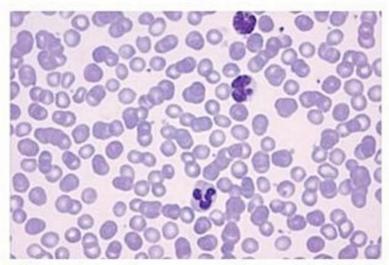


Figura 9. Flower cells em sangue periférico, associadas à infecção crônica pelo HTLV, Leishman 1.000x.

por agregação in vitro das plaquetas por EDTA (anticoagulante presente no tubo de coleta de hemograma) (Figura 10). Trata-se de um fenômeno que não está associado a doenças ou plaquetopenia in vivo, e que pode ser evidenciado facilmente por contagem manual de plaquetas e contagens em anticoagulante alternativo (p. ex., citrato).

As causas de plaquetopenia adquirida são divididas em 2 grupos principais: consumo/sequestro e diminuição de produção pela medula óssea, resumidas no Quadro 5.

Trombocitose ou plaquetose é definida por plaquetometria > 450.000/mm³ (Figura 12). Na maioria dos casos é reacional, em uma pequena parte dos casos a plaquetose será decorrente de uma doença primária da medula óssea. As principais causas estão listadas no Quadro 6.

A plaquetose reacional geralmente não cursa com complicações trombóticas ou hemorrágicas, não havendo necessidade de tratamento. Já a plaquetose clonal por doenças mieloproliferativas, geralmente tem indicação de tratamento com antiagregante plaquetário e/ou terapia citorredutora pelo aumento de risco de eventos trombóticos.

Plaquetoses importantes podem estar associadas à pseudo-hipercalemia, em razão da liberação de potássio das plaquetas na formação do coágulo no tubo de cole-

Neutrofilia	Linfocitose	Eosinofilia	Monocitose
Doença inflamatória	Mononucleose-like	Reação alérgica	Gravidez
Infecção	Doença viral	Asma, atopia	Tuberculose
Trauma	Coqueluche	Parasitose	Sifilis
Anesplenia	Reação a drogas	Paracoccidioidomicose	Endocardite subaguda
Corticosteroide	Esplenectomia	Vasculite	Anesplenia
Lítio	Estresse agudo	Reação a drogas	Corticosteroide
Tireotoxicose		Insuficiência adrenal	Sarcoidose
Paraneoplásica		Paraneoplásica	LES
		Sd. hipereosinofilica	

Neutropenia	Linfopenia
Infecção, sepse Bactérias Vírus Fungos (histoplasmose) Malária, calazar	HIV
Autoimune	LES
Drogas	Tuberculose
Nutricional (vitamina B12, folato, cobre)	Sarcoidose
Síndrome de Felty	Corticosteroide
Hiperesplenismo	Desnutrição
Diálise, bypass	Sepse

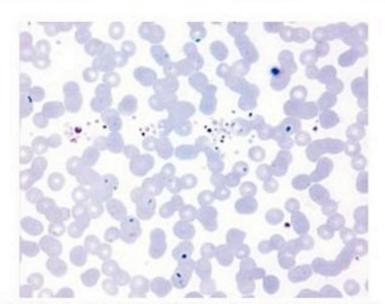


Figura 10. Grumos plaquetários induzidos por EDTA; sangue periférico, Leishman 500x.

ta. Isso pode ser descartado após medida do potássio em amostra de sangue heparinizada.

Pancitopenia

Pancitopenia pode ser encontrada nas doenças sistêmicas, muitas vezes indicando maior gravidade clínica.

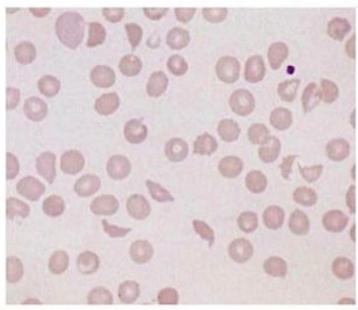


Figura 11. Esquizócitos, hemácias fragmentadas por trauma mecânico, e plaquetopenia em sangue periférico, Leishman 1000x.

Pode ser particularmente importante na síndrome da hiperativação macrofágica (sindrome hemofagocítica), em que as citopenias periféricas são decorrentes de fagocitose exagerada por parte dos macrófagos, estimulados por citocinas liberadas por linfócitos T8. Nesses casos, além das citopenias periféricas, há na medula óssea figuras de hemofagocitose características (Figura 13), que, associado a outras anormalidades bioquímicas, tais como hiperferritinemia e hipertrigliceridemia levam ao diagnóstico de síndrome hemofagocítica. Esses casos são mais frequentes em indivíduos que apresentam anormalidades em mecanismos de regulação imune, tendo frequentemente antecedentes de transplante de órgãos, ou tratamento com medicações imunossupressoras. O processo é deflagrado por infecções virais, bacterianas, parasitárias, drogas ou outras, que provocam ativação linfocitária, que levam à resposta imune exagerada, com hiperativação macrofágica e suas consequências. O diagnóstico precoce é muito importante, mas o tratamento da doença de base e da infecção que a ocasionou é indispensável para a boa evolução.

Vale ressaltar que a bicitopenia ou a pancitopenia alerta para a maior possibilidade de se estar perante uma

Por diminuição de produção	
Doenças primárias da medula óssea	Exemplos: leucemias, mielodisplasia, aplasia de medula, infiltração da medula por linfomas ou tumores sólidos, mielofibrose
Deficiências nutricionais	Vitamina B12, folato, cobre
Alcool	Toxicidade direta à medula óssea e/ou deficiência nutricional associada
Drogas/radiação	QT, radioterapia, hidroclorotiazida, interferon
Vírus	HIV, hepatites B e C, CMV, Epstein-Barr
Por consumo ou sequestro	0
Imune	 Idiopática (PTI) Doenças reumatológicas (LES, artrite reumatoide, síndrome do anticorpo antifosfolípide) Drogas: antibióticos (como betalactâmicos, vancomicina, linezolida, sulfametoxazol-trimetoprim), anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina), rifampicina, quinidina/quinina, AINH, ranitidina Vírus: HIV, hepatites B e C crônicas, CMV, Epstein-Barr, dengue
Hiperesplenismo	Hipertensão portal Esplenomegalia
Sepse, disfunção de múltiplos órgãos	
Heparina	Atenção para eventos trombóticos associados (HIT)
Gestação	Geralmente > 70.000/mm³, no terceiro trimestre
Circulação extracorpórea	Hemodiluição, fragmentação mecânica, consumo e disfunção plaquetária
Microangiopatia (trombose microvascular, com consumo de plaquetas, associada à anemia hemolítica intravascular por trauma mecânico das hemácias pelas traves de fibrina levando à formação de esquizócitos [Figura 11])	PTT e SHU Síndrome HELLP Coagulação intravascular disseminada (CIVD)
Transfusão	Púrpura pós-transfusional (rara) Transfusão maciça de concentrados de hemácias

doença primária de medula óssea, tal como aplasia de medula, mielodisplasia ou infiltração medular por neoplasias hematológicas ou não hematológicas (Figura 14). Em caso de acometimento medular por neoplasia, e em outras mieloptises (comprometimento medular por fungos, micobactérias, com granulomas ou fibrose), o sangue periférico pode apresentar o chamado padrão leu-

Plaquetose reacional	Plaquetose por doença primária de medula óssea
Infecção crônica (osteomielite, tuberculose)	Trombocitemia essencial/ policitemia vera
Doenças inflamatórias agudas e crônicas	Mielofibrose primária
Esplenectomia	Leucemia mieloide crônica
Deficiência de ferro	Síndromes mielodisplásicas/ mieloproliferativas
Paraneoplásica	

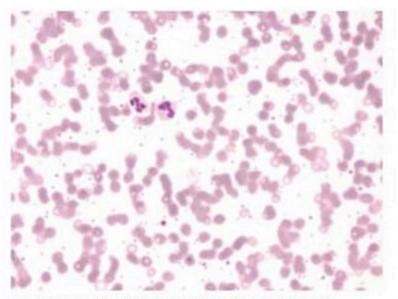


Figura 12. Plaquetose, sangue periférico, Leishman 500x.

coeritroblástico (Figura 15), em que são observadas formas jovens da linhagem granulocítica ("desvio à esquerda") além de eritroblastos circulantes.

Distúrbios da coagulação

O processo normal da coagulação depende do balanço entre mecanismos anti e pró-trombóticos. Os distúrbios adquiridos da coagulação são muito mais frequentes do que os congênitos na prática clínica (Quadro 7).

Diversas condições sistêmicas, como câncer, gravidez, infecções e doenças autoimunes, podem levar a um estado hipercoagulável por diversos motivos, tais como ativação/lesão endotelial, liberação de proteínas pró-coagulantes e ainda a produção de anticorpos pró-coagulantes (como os anticorpos antifosfolípides).

A coagulação intravascular disseminada (CIVD) é caracterizada pela ativação sistêmica da coagulação que leva à trombose microvascular com concomitante consumo das plaquetas e dos fatores de coagulação (coagulopatia de consumo), expressa por plaquetopenia, prolongamento de TP, TT e TTPA, diminuição de fibrinogênio, elevação de D-dímero e de produtos de degradação de fibrinogênio (PDF). Não é uma doença per se e é sempre secundária a uma doença de base (Quadro 8). Como as outras complicações

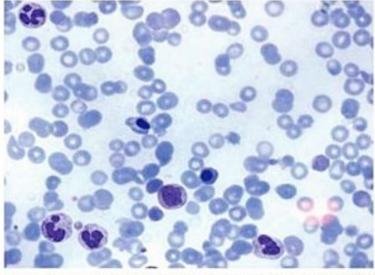
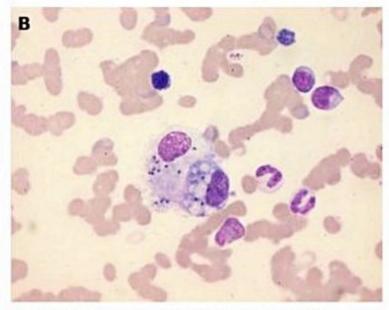
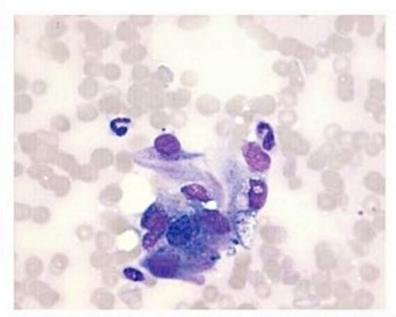


Figura 15. Padrão leucoeritroblástico em sangue periférico (Leishman 500x), observado nas mieloptises.



■ Figura 13. (A) figura de hemofagocitose em medula óssea; (B) amastigotas de *Leishmania* sp dentro dos macrófagos em medula óssea de paciente com síndrome hemofagocítica secundária à leishmaniose visceral.



■ Figura 14. Infiltração de medula óssea por neoplasia não hematológica, Leishman 1.000x.

Hepatopatia crônica	Diminuição de síntese de diversos fatores da coagulação, assim como de inibidores fisiológicos da cascata de coagulação, aumento de fibrinólise e hipo/desfibrinogenemia	
Insuficiência renal	Prolongamento de tempo de sangramento Uremia leva à disfunção plaquetária e do fator de von Willebrand	
Deficiência de vitamina K	a K Prolongamento de TP > TTPA, com correção do teste com adição de plasma normal A reposição de vitamina K corrige rapidamente o TP Associada a síndromes de má absorção, obstrução biliar prolongada, uso prolongado de antibióticos, desnut	
Inibidores de fatores da coagulação (anticorpos neutralizantes) Anticorpo contra fator VIII é o mais comum: há prolongamento de TTPA sem correção com real teste com adição de plasma normal em paciente que geralmente tem manifestações hemorrág exuberantes (hematomas extensos) Etiologia primária ou secundária (p. ex., paraneoplásico)		
Drogas	Antiagregantes plaquetários, anticoagulantes orais, heparinas, trombolíticos	
CIVD Coagulopatia de consumo, com prolongamento de TT, TTPA e TP, consumo de fibrinogênio, com plaquetas, aumento de D-dímero, aumento de PDF Sempre secundária a uma doença de base		

ategoria de causa Doenças		
Infecção/sepse	Bactérias: Gram-negativos e Gram-positivos Vírus: citomegalovírus, influenza, febres hemorrágicas Malária	
Neoplasia	Tumores sólidos: pâncreas, estômago, próstata, mama, ovário, cérebro Leucemia promielocítica aguda (LMA M3)	
Trauma	Politrauma, embolia gordurosa, neurotrauma, grande queimado	
Complicações obstétricas	Descolamento prematuro de placenta, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, feto morto retido/aborto séptico, embolia o líquido amniótico, síndrome HELLP	
Imunológica	Transfusão com incompatibilidade ABO	
Tóxica	Acidente ofídico, drogas (overdose de anfetamina)	
Anormalidade vascular	Aneurisma de aorta, hemangioma gigante	
Destruição de órgão	Insuficiência hepática aguda fulminante Pancreatite grave	

hematológicas decorrentes de doenças sistêmicas, o tratamento da doença primária é essencial.

Considerações finais

- Doenças sistêmicas costumam cursar com alterações hematológicas.
- A anemia é a alteração mais frequente associada a anormalidades sistêmicas, sendo a anemia da inflamação a mais observada.
- Anormalidades quantitativas dos leucócitos e plaquetas são frequentes como repercussão hematológica frente a doenças sistêmicas.
- Algumas anormalidades morfológicas observadas no sangue e na medula óssea podem ter importância diagnóstica.
- O hemograma e o estudo medular são de suma importância na investigação diagnóstica, com o objetivo de separar os estados reacionais das doenças hematológicas primárias, influenciando a terapêutica a ser adotada.

 O tratamento da doença de base é fundamental para a correção das anormalidades hematológicas secundárias.

Referências bibliográficas

- Orkin SH, Zion LI. Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. Cell. 2008;132:631-44.
- Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT Jr., Paraskevas F, Rodgers GM, editors. Wintrobe's Clinical Hematology, 13th ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
- Cullis JO. Diagnosis and management of anemia of chronic disease: current status. Br J Haematol. 2011;154(3):289-300.
- Roy CN. Anemia of inflammation. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010;2010:276-80.
- 5. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005;352:1011-23.
- Sawada K, Hirokawa M, Fujishima N. Diagnosis and management of acquired pure red cell aplasia. Hematol Oncol Clin North Am. 2009;23(2):249-59.
- Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, Scofield RH. Haematological manifestations of lupus. Lupus Sci Med. 2015;2(1):e000078. doi: 10.1136/lupus-2014-000078. eCollection 2015.
- Janka GE, Lehmberg K. Hemophagocytic syndromes –an update. Blood Rev. 2014;28(4):135-42.
- Witmer CM. Hematologic manifestations of systemic disease (including iron deficiency, anemia of inflammation and DIC). Pediatr Clin N Am. 2013;60(6):1337-48.
- Gangat N & Wolanskyj AP. Anemia of chronic disease. Semin Hematol 2013; 50:232.

Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas

Maria Cristina Martins de Almeida Macedo Roberto Luiz da Silva Adriana Seber

SUMÁRIO

Introdução, 362

Tipos de transplante, 362

Doador para o TCTH alogênico, 365

Principais indicações para o TCTH, 367

Hemoglobinopatias, 368

Doença falciforme, 368

Leucemia linfoblástica aguda em adultos, 368

Leucemia mieloide crônica, 369

Leucemia mieloide aguda, 369

Linfoma de Hodgkin, 369

Linfoma não Hodgkin, 369

Linfoma folicular, 370

Doenças autoimunes, 370

Mieloma múltiplo, 370

Toxicidade associada ao TCTH, 370

Considerações finais, 372

Referências bibliográficas, 372

dicina da Universidade de São Paulo¹. Em dezembro de 2012, foi atingida a marca de um milhão de transplantes realizados em todo o mundo².

Tipos de transplante

Os transplantes de células-tronco hematopoéticas podem ser classificados segundo o doador das células-tronco (Quadro 1), a fonte de células (Quadro 2) e o tipo de condicionamento, ou regime preparatório, para o transplante (Quadro 3)³.

Ao contrário dos transplantes de órgãos sólidos, o TCTH não necessita de compatibilidade da tipagem ABO: com a "pega" da medula, o receptor assume a tipagem sanguínea do doador. Por outro lado, é fundamental a compatibilidade do sistema HLA (do inglês, human leukocyte antigens, o sistema de histocompatibilidade maior do ser humano). Os antígenos HLA identificam o indivíduo para o sistema imune como ele mesmo; os antígenos mais importantes são A, B, C (classe I) e DR, DQ (classe

Introdução

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é um procedimento utilizado mundialmente no tratamento de um número crescente de doenças hemato, onco e imunológicas. Como a medula óssea foi utilizada por várias décadas como única fonte de células-tronco, o procedimento teve o nome consagrado com transplante de medula óssea. Na década de 1960, crianças com imunodeficiências congênitas foram tratadas com a infusão intravenosa da medula de irmãos compatíveis e desde a década de 1970, pacientes com leucemias agudas foram curados com altas doses de irradiação corporal total e resgate com a medula óssea de um irmão compatível. Em 1990, o professor Donnall Thomas recebeu o prêmio Nobel de Medicina pelas pesquisas na área de TCTH e é considerado o patrono desta terapia, hoje mundialmente consagrada. No Brasil, os primeiros centros de TCTH foram o Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em Curitiba (1979), seguido do Instituto Nacional do Câncer, no Rio de Janeiro (1983) e, em 1988, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Me-



Figura 1. Coleta de medula óssea para transplante.

Tipo de transplante	Doador	Descrição	Utilização
Autólogo	O próprio paciente	As células-tronco do próprio paciente são coletadas, criopreservadas (congeladas) e reinfundidas após altas doses de químio e/ou radioterapia	Pacientes com doenças oncológicas que necessitam de altas doses de quimioterapia para aumentar a chance de cura. As células autólogas são utilizadas para acelerar a recuperação hematológica após a químio e/ou radioterapia Em algumas doenças autoimunes, o transplante autólogo pode destruir células autorreativas e levar à remissão da doença
Singênico	Irmão gêmeo idêntico	As células são geralmente coletadas do doador no dia em que serão utilizadas	Pode ser utilizado em substituição às células autólogas ou alogênicas
Alogênico Outro indivíduo, O p geralmente irmão con compatível ou i célu		O paciente recebe o regime de condicionamento com químio e/ ou radioterapia e, ao término, as células do doador são coletadas e infundidas por via intravenosa	É utilizado no tratamento de doenças: Oncológicas, semelhante aos transplantes autólogos Hematológicas adquiridas, como anemia aplásica grave, para reconstituição da hematopoiese Imunológicas e hematológicas congênitas, para a substituição das células que tem função anormal Erros inatos do metabolismo, para substituir as células do paciente pelas do doador, com produção enzimática normal

Fonte de células	Coleta	Vantagens	Desvantagens
Medula óssea	A medula óssea é coletada em centro cirúrgico, sob anestesia geral ou bloqueio peridural. São realizadas várias punções nos ossos ilíacos com agulhas especiais e a medula é aspirada com seringas. Geralmente são coletados 15-20 mL/kg de peso do receptor	Nos transplantes alogênicos, a medula óssea está associada a menor frequência de ataque imunológico das células do doador contra o paciente (doença do enxerto contra o hospedeiro [DECH]) e melhor qualidade de vida, quando comparada ao sangue periférico	Para a coleta de medula é necessária internação, anestesia e, dependendo do volume coletado, pode ser necessária transfusão sanguínea (autóloga, se previamente planejada, ou alogênica)
Células-tronco do sangue periférico	As células-tronco são mobilizadas da medula óssea para o sangue periférico com fatores estimulantes de granulócitos (G-CSF), aplicados por via subcutânea por 5 a 6 dias seguidos. A coleta é realizada em equipamentos de leucoaférese	A recuperação hematológica de granulócitos e plaquetas é mais rápida quando comparada à medula óssea. Não há necessidade de internação	O uso de G-CSF pode causar dor óssea e mal-estar nos doadores. Pode ser necessária a inserção de cateter venoso central em doadores que não tenha rede venosa adequada. A infusão de anticoagulantes durante o procedimento pode acarretar hipocalcemia sintomática
Sangue de cordão umbilical/placenta	O sangue da placenta é coletado após o nascimento do bebê, criopreservado e estocado para utilização quando necessário. Não há nenhum efeito deletério para a mãe e nem para a criança doadora Podem ser utilizadas uma ou duas unidades no momento do transplante (cordão único ou duplo)	A imaturidade imunológica do sangue de cordão permite que seja usado mesmo com compatibilidade parcial (≥ 75%) entre doador e receptor. As células estão sempre prontas para serem imediatamente disponibilizadas. Há menor incidência de DECH, mesmo com o uso de unidades parcialmente compatíveis	O número de células em cada unidade é limitado e a baixa dose celular pode retardar muito a recuperação hematológica, quando comparado à medula e ao sangue periférico. A chance de haver falha de pega (ausência de recuperação hematológica) é maior com cordão do que com as outras fontes de células O sangue de cordão pode transmitir doenças genéticas não diagnosticadas ao nascimento

II). Como a herança HLA é de todo o braço curto do cromossoma 6 em bloco, irmãos têm 25% de chance de herdar HLA idêntico (ou totalmente distinto) e 50% de chance de ter recebido dos pais um haplótipo idêntico e outro distinto; esses são denominados haploidênticos.

O regime de condicionamento ou regime preparatório pré-transplante envolve quimioterapia associada ou não à radioterapia, utilizada com a finalidade de destruir tanto as células doentes do paciente quanto as células do seu sistema imunológico, para que não rejeite as células-tronco do doador. Os dias em que o paciente recebe o condicionamento são contados como negativos (D-8, D-7, D-6, até D-1) e o dia da infusão das células-tronco foi denominado "dia zero" D0 (Figura 4).

Nos transplantes alogênicos, o regime de condicionamento pode ser de altas doses, chamado mieloablati-

Condicionamento	Descrição	Vantagens	Desvantagens
Mieloablativo	Utiliza quimioterapia em altas doses, associada ou não à irradiação corporal total Exemplo de esquemas tradicionais: Bussulfano e ciclofosfamida Bussulfano e melfalano Ciclofosfamida e irradiação corporal total	Menor chance de recidiva da doença maligna após o transplante Menor chance de rejeição das células do doador	Maior toxicidade do procedimento, levando à maior mortalidade associada ao transplante
Toxicidade reduzida	Intermediário entre o mieloablativo e o de intensidade reduzida (p. ex., bussulfano e fludarabina)	Menor toxicidade que regimes mieloablativos	
Intensidade reduzida ou não mieloablativo	Principalmente imunossupressores (p. ex., fludarabina - ciclofosfamida - TBI 200 cGy)	Vêm sendo empregados principalmente para pacientes com comorbidades, que não seriam elegíveis para TCTH convencional. No caso de rejeição, há reconstituição da hematopoiese autóloga	Maior chance de recidiva da doença de base Maior chance de rejeição do enxerto



Figura 2. Equipamento utilizado para coleta de células-tronco por leucoaférese.

vo, ou de intensidade reduzida, baseado principalmente na imunossupressão, utilizada para impedir que o receptor rejeite as células do doador (Quadro 3). Sem o transplante, os regimes mieloablativos levariam o paciente à aplasia medular prolongada e potencialmente fatal. Por definição, estes regimes utilizam irradiação corporal total em dose total fracionada ≥ 800 cGy, doses de bussulfano > 9 mg/kg ou de melfalano > 150 mg/m².⁴

Com o passar de 10 a 15 dias após a infusão, as células hematopoéticas do doador passam a ocupar o espaço medular do receptor e a produzir os elementos sanguíneos (quimerismo). Os linfócitos T do doador podem reconhecer o receptor como estranho e atacá-lo. Essa reação



Figura 3. Coleta de sangue de cordão umbilical.

pode destruir células tumorais (efeito do enxerto contra o tumor), mas também podem reagir contra os tecidos normais do receptor, recebendo o nome de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). A profilaxia da DECH é feita com imunossupressores como ciclosporina A e metotrexato. A ciclosporina é geralmente iniciada já antes

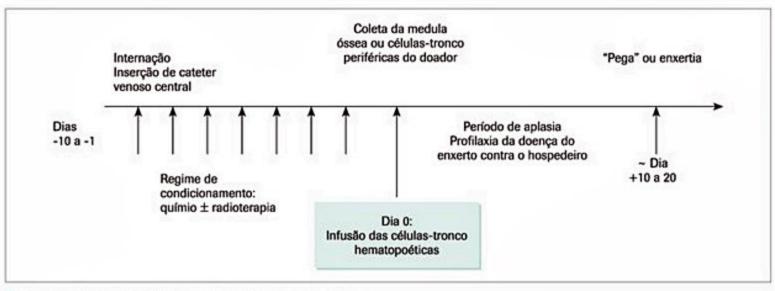


Figura 4. Fases do transplante de células-tronco hematopoéticas.

do transplante, no D-2, pois também contribui para imunossuprimir o receptor e reduzir a chance de rejeição das células do doador.

Nos transplantes autólogos, as células-tronco hematopoéticas da medula ou do sangue periférico do paciente são coletadas quando a doença está em remissão e criopreservadas (congeladas). O paciente é então submetido ao regime de condicionamento para destruir células tumorais que foram resistentes ao tratamento com doses habituais. As células que foram guardadas são agora descongeladas e infundidas por via intravenosa para que o paciente se recupere mais rapidamente, ou seja, para minimizar a toxicidade hematológica do tratamento. A finalidade do TMO autólogo, portanto, é tornar factível a administração de quimioterapia em altas doses para o tratamento de doenças que mostram sensibilidade a este aumento na dose dos quimioterápicos. Como a toxicidade dose-limitante de muitas dessas medicações é a mielossupressão, a reinfusão de células-tronco hematopoéticas permite o uso de doses que jamais poderiam ser administradas se não houvesse esse recurso. A complexidade, assim como as complicações do transplante autólogo, são menores, quando comparadas à dos TMO alogênicos.

Considera-se que a medula infundida "pegou", ou que houve "enxertia", quando o paciente mantém mais de 500 granulócitos/mm³ (contagem de neutrófilos e bastões) por três dias consecutivos, o que ocorre geralmente entre os dias +10 e +20. Considera-se que houve uma enxertia de plaquetas quando contagens acima de 20.000/mm³ são mantidas sem que o paciente tenha recebido transfusões de plaquetas por mais de sete dias. Neste momento, o paciente que recebeu transplante alogênico terá células hematopoéticas do doador produzindo o seu sangue, situação denominada "quimerismo".

Doador para o TCTH alogênico

O doador ideal para o transplante alogênico é um irmão HLA compatível. Entretanto, a probabilidade de dois irmãos serem totalmente compatíveis é de apenas 25%.

Os pacientes brasileiros candidatos ao TCTH alogênico sem doador familiar compatível são cadastrados no Registro de Receptores de Medula Ossea (REREME) e os doadores voluntários cadastram-se no Registro de Doadores de Medula Ossea (REDOME). Qualquer indivíduo entre 18 e 55 anos pode candidatar-se a doador voluntário de células-tronco hematopoéticas no hemocentro da própria cidade. É feito um cadastro de dados pessoais e coletada uma pequena amostra de sangue para tipagem HLA. Esta tipagem fica em um banco de dados eletrônico, de acesso mundial. Caso algum paciente tenha a mesma tipagem que este potencial doador, ele é chamado para ser examinado e confirmar que esteja saudável e realmente deseje prosseguir com a doação. Se o doador tiver boa saúde e realmente quiser doar, o transplante é agendado, as células da medula ou do sangue periférico são coletadas e enviadas ao hospital onde o receptor estiver realizando o condicionamento.

A chance de encontrar um doador compatível não aparentado é variável, de acordo com a etnia do paciente. Estudo do registro americano (National Marrow Donor Program [NMDP]) demonstrou que a chance de encontrar um doador voluntário compatível pode variar entre 75%, para os descendentes de europeus, e 16% para os pacientes afrodescendentes das Américas do Sul ou Central⁵. O REDOME teve um crescimento acentuado nos últimos anos, alcançando proporção semelhante à de consagrados registros internacionais. Em novembro de 2014, já contava com 3,5 milhões de doadores cadastrados, representando o terceiro maior registro do mundo, menor somente do que os registros dos Estados Unidos e da Alemanha. Neste mesmo ano, foram realizados 738 transplantes alogênicos no Brasil, 199 com doadores não aparentados. Assim, apenas um transplante é realizado anualmente para cada 17 mil doadores cadastrados. Por mais que se amplie os registros, mesmo que toda a população brasileira estivesse tipada, nunca haveria representatividade universal, devido à grande diversidade HLA, o código de identidade genética. Além disso, o tempo entre o início da busca e a efetiva liberação do doador para a doação é maior do que 3 meses na maior parte dos casos. Um dos passos de maior morosidade no Brasil é a tipagem HLA confirmatória em alta resolução, em nível alélico. A tipagem dos doadores nos registros é codificada com letras, e cada combinação de letras pode corresponder a dezenas de alelos, quando é feita a tipagem HLA em alta resolução. Dados de registros europeus mostram que somente um terço dos pacientes inscritos para a busca são efetivamente submetidos ao transplante não aparentado^{6,7}. Isso ocorre não só por falta de doador compatível, mas principalmente por inacessibilidade ao transplante em tempo hábil, já que pode haver progressão da doença ou situação clínica desfavorável do paciente. Assim, há necessidade de alternativas.

O cordão umbilical é uma fonte de células-tronco hematopoéticas que pode ser utilizada sem a necessidade de total compatibilidade e é uma fonte de células rapidamente disponível. O uso de cordão, entretanto, é limitado, principalmente para os adultos, devido ao pequeno número de células progenitoras, o que ocasiona prolongado período de aplasia, reconstituição imune lenta e, assim, alto custo do procedimento⁸. Outra grande limitação no uso dos cordões foi a demonstração de que também devem ter compatibilidade em nível alélico, como os doadores adultos. Isso diminuiu muito o número de unidades potencialmente compatíveis para cada paciente e acrescentou semanas preciosas de espera pela realização da tipagem HLA confirmatória em alta resolução.

Uma outra fonte alternativa são os doadores haploidênticos9-13, doadores aparentados que herdaram um haplótipo idêntico ao do paciente, ou seja, tem em comum toda a sequência de DNA que codifica o sistema de histocompatibilidade em um dos cromossomas, e o segundo haplótipo distinto. Quase todos os indivíduos tem um doador haploidêntico: mãe, pai, filhos, irmãos – até mesmo meios-irmãos. No passado, estes transplantes tiveram resultados desastrosos pela altíssima incidência de DECH grave e de falha de enxertia. Alguns centros passaram a utilizar técnicas laboratoriais (in vitro) para remover os linfócitos T do enxerto. Apesar de esta estratégia contornar o problema da DECH, o custo é altíssimo e permaneceram altas as incidências de falha de pega, complicações infecciosas virais, recidivas da doença maligna e doença linfoproliferativa após o transplante associada ao vírus Epstein-Barr.

O grupo da Universidade Johns Hopkins, em Baltimore, Estados Unidos, estabeleceu outra estratégia para os transplantes haploidênticos "T-repletos" com o uso de ciclofosfamida após o transplante (PTCy)^{12,13}. A medula do doador é infundida sem nenhuma manipulação prévia, permitindo que os linfócitos T do doador reconheçam o paciente como estranho e se proliferem por 72 horas, quando é administrada a ciclofosfamida, quimioterápico com intensa ação imunossupressora, ocasionando a destruição preferencial destas células que levariam à DECH fatal, e permitindo a sobrevida das células-tronco e dos outros linfócitos T responsáveis pela reconstituição hemato e imunológicas. Estes transplantes vem sendo largamente utilizados desde 2000 e tem se mostrado bastante seguros, com taxas de DECH aguda e crônica equiparáveis aos transplantes alogênicos com HLA compatível. Em todo o mundo, hoje já são realizados mais transplantes haploidênticos do que transplantes com sangue de cordão umbilical não aparentado, a um custo centenas de vezes menor.

Inicialmente, esta plataforma PTCy contemplava apenas condicionamento não mieloablativo com fludarabina, baixas doses de ciclofosfamida e irradiação corporal
total de apenas 200 cGy. Para as doenças linfoproliferativas, principalmente linfoma de Hodgkin (LH), os resultados mostraram-se iguais ou até mesmo superiores aos
transplantes aparentados e não aparentados compatíveis,
com baixa toxicidade e taxas de recidivamenores¹⁴. Posteriormente, outros centros publicaram o uso do sangue
periférico e novas combinações de quimioterápicos em
condicionamentos mieloablativos para reduzir os índices
de recaída¹⁵. A plataforma mieloablativa mostrou-se também segura, com leve aumento das taxas de DECH crônica, mas com redução da chance de recaída.

A recuperação imunológica após o transplante haploidêntico PTCy é satisfatória, pouco mais lenta que a observada nos transplantes aparentados compatíveis. Apesar de haver maior risco de reativações virais quando comparado com os outros tipos de transplantes, principalmente vírus BK, que causa cistite hemorrágica tardia e o citomegalovírus, a mortalidade associada a infecções é inferior à observada nos transplantes não aparentados¹⁶. Em casos de recaída da doença de base, a infusão de linfócitos do doador (donor lymphocyte infusion [DLI]) pode ser utilizada para obtenção do efeito imunológico contra a neoplasia, o que não é possível em transplantes com sangue de cordão umbilical¹⁷.

Assim, as opções de doadores para os candidatos ao TCTH se ampliaram, doador aparentado compatível, não aparentado compatível, cordão umbilical e doador aparentado parcialmente compatível (haploidêntico). A plataforma PTCy expandiu o acesso a essa modalidade de transplante. A opção pelo melhor doador deve levar em conta o momento adequado para realizar oTCTH, implica em maior chance de cura e menor toxicidade. A identificação do doador aparentado haploidêntico é rápida e o doador está, em geral, prontamente disponível, pois as famílias estão muito motivadas para a doação. A experiência com essa modalidade de transplante tem aumentado mundialmente, para um número crescente de doenças hematológicas malignas e benignas.

É importante que seja enfatizado, entretanto, que ainda não há dados comparativos randomizados entre as diversas modalidades de transplantes e esta é uma área ainda considerada em desenvolvimento. Os transplantes com doadores alternativos são uma modalidade terapêutica de alta complexidade. Há necessidade de ambiente hospitalar adequado, equipe médica e multidisciplinar

treinadas, com o apoio fundamental de laboratórios microbiológico e de imunogenética.

Principais indicações para o TCTH

As indicações de TMO são objeto de contínua reavaliação. Idealmente, as indicações de transplantes deveriam partir de resultados de estudos clínicos randomizados, mas isto nem sempre é possível. À medida que ocorrem avanços terapêuticos, algumas doenças para as quais o TMO era indicado podem passar a ter outra abordagem, como ocorreu com o uso do mesilato de imatinibe (Glivec*) no tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC). Entretanto, doenças para as quais não se concebia a utilização do TMO podem passar a ser tratadas com este procedimento, como a anemia falciforme.

As leucemias agudas são classificadas internacionalmente como em fase inicial quando estão em primeira remissão, fase intermediária a partir da segunda remissão e fase avançada quando apresentam falha indutória ou doença ativa no momento do transplante. Linfomas são classificados em quimiossensíveis e quimiorresistentes⁴.

As principais indicações de transplante de células--tronco hematopoéticas atualmente são¹⁸:

- Doenças onco-hematológicas: utiliza-se o TCTH com o intuito de aumentar as doses de quimioterapia para vencer a resistência às doses habitualmente toleradas e podendo atingir santuários nos quais células neoplásicas poderiam permanecer e levar, posteriormente, à recidiva da doença. Nos transplantes alogênicos conta-se também com o efeito do enxerto contra o tumor.
- Falências medulares: situações em que o órgão medula óssea deixa de realizar a principal função que é a produção de células sanguíneas: exemplo acidente por irradiação, anemia aplástica grave por causas conhecidas (toxicidade a drogas ou substâncias químicas, secundária a doenças hereditárias, como anemia de Fanconi, disceratose congênita, hemoglobinúria paroxística noturna etc.) ou idiopática.
- Doenças hematológicas não malignas: doenças hereditárias que levam à produção de elementos sanguíneos anormais, como talassemia e anemia falciforme. O transplante poderia proporcionar hematopoiese normal e melhora na qualidade de vida.
- Doenças imunológicas: imunodeficiências hereditárias, tratadas com transplantes alogênicos para permitir a produção de células normais derivadas do doador e doenças autoimunes, tais como esclerose múltipla, esclerose sistêmica e lúpus eritematoso sistêmico, tratadas com transplante autólogo para destruir as células imunes autorreativas.

Em 2012, a Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea promoveu a segunda reunião de diretrizes e adotou os graus de recomendação de TCTH segundo os níveis de evidência, como recomendado pela Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina¹⁸.

As principais doenças tratadas com TCTH são:

Anemia aplástica grave (AAG): é uma doença incomum e heterogênea caracterizada por pancitopenia im-

Quadro 4. Graus de recomendação de TCTH adotados pela Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea

Nível de evidência científica por tipo de estudo - Oxford Centre for Evidence-based Medicine - última atualização maio de 2001

Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento/prevenção - etiologia	
^	1A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de ensaios clínicos controlados e randomizados	
	1B	Ensaio clínico controlado e randomizado com intervalo de confiança estreito	
	10	Resultados terapêuticos do tipo "tudo ou nada"	
В	2A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de coorte	
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)	
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>) estudo ecológico	
	3A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos caso-controle	
	38	Estudo caso-controle	
С	4	Relato de casos (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)	
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)	

portante no sangue periférico, associada à medula óssea hipocelular e sem evidências de infiltração neoplásica. A AAG possui incidência variável de 1,5 a 6 casos/milhão de habitantes ao ano, conforme o país de origem. No Brasil, a incidência é de 1,6 casos novos/milhão de habitantes 18,19. Na maioria dos casos, a AAG é uma desordem imunomediada por linfócitos T. Outras alterações possíveis para a manutenção das citopenias são a lesão intrínseca das células progenitoras hematopoéticas, o encurtamento telomérico e as alterações do microambiente da medula óssea.

O TCTH é a primeira linha de tratamento para o paciente jovem (< 40 anos) com um doador aparentado compatível. O limite de idade não é um conceito rígido, pois os resultados também são satisfatórios com população entre 50 e 55 anos. A sobrevida global 5 anos após TCTH nos pacientes com aplasia medular em nosso meio é de 82% naqueles com idade abaixo de 20 anos, 72% entre 20 e 40 anos e 53% em pacientes com mais de 40 anos. Há aumento no risco de DECH aguda e crônica em indivíduos mais velhos, o que contribui para reduzir a sobrevida. Além das indicações do TCTH com doador aparentado em primei-

ra linha, o transplante pode ser realizado com doador alternativo aparentado ou não aparentado após a falha de um ou mais tratamentos imunossupressores²⁰.

O sucesso do tratamento depende do tempo de espera até o transplante e do número de transfusões de hemoderivados realizadas pré-transplante, assim como do número de infecções e comorbidades. Paciente com menos de 15 transfusões com a doença por menos de 2 meses tiveram mais de 90% de chance de cura.

As indicações de TCTH em aplasia grave de medula óssea são bem definidas, grau de recomendação A nível de evidência 1C com doador HLA compatível para pacientes com menos de 40 anos e com performance status maior que 90%¹⁸⁻²⁰.

Hemoglobinopatias

As hemoglobinopatias são os distúrbios hereditários mais frequentes e prevalentes em todo o mundo. São resultado de defeitos nos genes que codificam a globina e, consequentemente, a síntese da hemoglobina.

Estas alterações dividem-se em estruturais, defeitos do ritmo de síntese e persistência hereditária da hemoglobina fetal. Os principais representantes e com indicação de transplante de medula óssea alogênico são as talassemias e a anemia falciforme.

O primeiro caso de transplante para talassemia foi descrito no ano de 1982 pelo grupo de Seattle. A maior casuística de transplante em talassemia vem do grupo de Pesaro, Itália, que descreveu a classificação de Pesaro para pacientes talassêmicos em avaliação para TCTH^{18,21}:

Fatores de risco: hepatomegalia, fibrose portal em biopsia hepática pré-TCTH, quelação de ferro pré-TCTH inadequada.

Avaliação da terapia quelante de ferro: considerada adequada quando iniciada até 18 meses depois da primeira transfusão – na época, infusão subcutânea de 8 a 10 horas ao dia, por 5 dias na semana.

Avaliação de categorias de risco:

- Classe I : sem fatores de risco.
- Classe II: um a dois fatores de risco.
- Classe III: todos os 3 fatores de risco.

Indicação de TCTH em talassemias: com base na experiência de Pesaro, recomendação/qualidade de evidência C2 é estabelecido como critério de indicação de TCTH todos os pacientes com doadores HLA idênticos e idade < 16 anos, Pesaro classes 1 e 2.

Doença falciforme

Os critérios mais aceitos para se indicar um TCTH em pacientes com anemia falciforme são os definidos pela European School of Hematology (ESH). As indicações são baseadas em estudos observacionais com força de recomendação/qualidade de evidência C2. Assim, pacientes de qualquer faixa etária com doadores familiares HLA idênticos deverão ser candidatos ao TCTH nas seguintes condições 18,22:

- Crises vaso-oclusivas graves e recorrentes (3 ou mais episódios em 1 ano ou no ano anterior ao início de um programa de transfusão crônica, ou após o uso de hidroxiureia por pelo menos seis meses sem resposta, intolerância ou contra indicação ao uso de hidroxiureia).
 - Síndrome torácica aguda.
 - Priapismo recorrente.
- Acidente vascular encefálico (AVE) ou evento neurológico com mais de 24 horas de duração.
- Vasculopatia cerebral demonstrada por ressonância magnética.
- Velocidade > 200 cm/segundos nas artérias cerebrais pela ultrassonografia (US) com Doppler transcraniano.
- Dois ou mais aloanticorpos ou um aloanticorpo contra antígeno de alta frequência.
 - Hipertensão pulmonar.
 - Recaída após um primeiro TCTH.

Deverão ser excluídos pacientes com síndrome de Moya-Moya pelo risco de AVE hemorrágico, bem como pacientes com qualquer disfunção orgânica grave que comprometa o resultado do TCTH²².

Leucemia linfoblástica aguda em adultos

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação, acúmulo e infiltração de células progenitoras de origem linfoide. Diversas alterações citogenéticas correlacionam-se com o comportamento clínico e biológico que determinam o prognóstico desta doença. Na infância, a LLA representa 80% das leucemias agudas e possui um bom prognóstico, que gira em torno de 80% com esquemas quimioterápicos intensivos. Nos adultos, a doença representa apenas 20% das leucemias agudas e possui sobrevida estimada de 30 a 40%.

Os fatores prognósticos podem ser determinados em dois momentos: ao diagnóstico e após o tratamento de indução. Ao diagnóstico, a idade, o número de leucócitos, citogenética e a biologia molecular correlacionam-se com a sobrevida. A idade ao diagnóstico é o fator prognóstico mais importante. Pacientes com idade inferior a 35 anos têm sobrevida maior que aqueles com mais de 40 anos. A leucometria também é um fator importante e pacientes que ao diagnóstico apresentam leucometria superior a 30.000/mm3 na linhagem B e 100.000 /mm3 na linhagem T evoluem de maneira desfavorável. Outro fator de grande importância é a citogenética: t(9,22), t (4;11), hipoploidia, cariótipo complexo (mais de 5 anormalidades cromossômicas) e marcadores genéticos moleculares, como a fusão dos genes BCR/ABL, MLL-AF4 e os genes BAALC e IKAROS, conferem prognóstico desfavorável para LLA. Os fatores prognósticos após a indução são: mais de 4 semanas para obtenção de remissão e presença de doença residual mínima (DRM) após a indução 18,23.

A indicação atual para TCTH em LLA é em primeira remissão completa em todos os subgrupos de risco e DRM com alto grau de evidência (1A), em segunda remissão (2B) e o transplante não é indicado com doença em atividade.

Leucemia mieloide crônica

A LMC a partir de 1998 vem sendo tratada com o mesilato de imatinibe, que tem demostrado excelente eficácia terapêutica e baixa toxicidade. Os resultados com esta droga revolucionaram o tratamento da LMC e a tornaram o tratamento de escolha para pacientes recémdiagnosticados. Os TCTH alogênicos foram o tratamento de escolha nos ano 1990 e deixou de ser a opção após o advento dos inibidores tirosinocinases.

As recomendações atuais no paciente adulto são 18,24:

- Fases avançadas geralmente após um curso inicial de inibidores de tirosinocinase (2B).
- Em casos de falha do tratamento ou resposta subótima aos 6 e 12 meses quando já se utilizou um resgate com uma segunda geração de inibidores (2B).
 - Mutação T315I (2B).

Leucemia mieloide aguda

A leucemia mieloide aguda (LMA) representa 90% dos casos de leucemias agudas no adulto, com idade média ao diagnóstico de 63 anos. Nos Estados Unidos, 18.000 novos casos são diagnosticados a cada ano. A LMA é considerada uma doença fatal para a maioria dos casos.

Atualmente, a LMA é a indicação mais frequente de TCTH em todo o mundo. O racional para indicação do TCTH se baseia no fato desta doença ser decorrente do acúmulo de células geradas por células-tronco malignas, com extrema capacidade de autorrenovação e resistência ao efeitos citotóxicos da quimioterapia, garantindo, desta forma, a recidiva da doença.

Os benefícios dos TCTH advêm da ação da quimioterapia em altas doses, associada à destruição das células neoplásicas pelo sistema imunológico do doador (linfócitos T e NK) ou o efeito enxerto versus leucemia.

Os resultados do TCTH alogênico aparentado com regime de condicionamento mieloablativo para LMA dependem sobretudo do status da doença: precoce (primeira remissão), intermediário (segunda remissão ou mais) ou avançada (em recidiva ou refratária) com cerca de 53, 44 e 20% de sobrevida em 5 anos, respectivamente; no TCTH mieloablativo com doador não aparentado a sobrevida é de cerca de 40% para fase precoce e intermediária, e 18% para doenças avançadas.

Os critérios citogenéticos de mau prognóstico para LMA são: deleção do 5q, deleção do 7q, t(8,21) com deleção do 9q, inv.3q, anormalidade 11q23,20q,21q, del9q, t(6,9), t(9,22), 17p anormal, cariótipos complexos (mais de 5 anormalidades)²⁵.

As recomendações do consenso brasileiro 2012 são 18:

- O TCTH alogênico é recomendado para LMA de alto risco (1A).
- O TCTH alogênico é recomendado para LMA de risco intermediário.

- O TCTH alogênico é para LMA recidivada ou refratária (2C).
- O TCTH autólogo é recomendado para LMA após uma consolidação (2B).
- O TCTH autólogo é recomendado para LMA em primeira remissão e os resultados são superiores aos obtidos com quimioterapia na experiência brasileira (2C).
- O TCTH autólogo é aceito para LMA M3 em segunda remissão completa molecular (2C).
- Células-tronco de sangue periférico são superiores as da medula óssea em doença avançada (1B).
- O TCTH alogênico para o tratamento de LMA pode ser utilizado em pacientes entre 60 e 80 anos com boa performance status e ausência de comorbidades significativas 18,25.

Linfoma de Hodgkin

Nas últimas décadas, a sobrevivência dos pacientes com LH clássico vem aumentando significativamente, com taxas de cura entre 80 e 85%. Apesar das novas tecnologias de diagnóstico e dos esquemas de químio e radioterapia efetivos, o LH apresenta risco de falha. Portadores de fatores desfavoráveis ao diagnóstico e na recaída (sintomas B, estádios III e IV, doença extranodal, PET-CT positivo após término da terapia), são candidatos à poliquimioterapia seguida de TCTH autólogo. A tendência atual é reservar o transplante alogênico para recaídas quimiossensíveis após transplante autólogo.

O TCTH autólogo tem finalidade curativa para 50% dos casos em segunda remissão quimiossensível, consistindo na terapia-padrão para pacientes com menos de 65 anos e sem comorbidades. Representam uma possibilidade de SLD em 3 anos entre 45 e 80%, além da sobrevida global em 5 anos variar entre 50 e 80%^{18,26}.

A indicação para TCTH autólogo em pacientes recidivados quimiossensíveis tem evidência 1B18.

Considerando os resultados insatisfatórios do TCTH alogênico mieloablativo em LH, pelas elevadas taxas de toxicidade relacionadas ao tratamento e pelas baixas taxas de sobrevida, este procedimento não vem sendo recomendado.

- Transplante alogênico mieloablativo: 4C. No entanto, o transplante RIC despontou como indicação nas recaídas após o transplante autólogo, em que há vantagens em sobrevida livre de doença e sobrevida global. Mesmos nos LH refratários a mais de duas linhas de tratamento, o RIC parece ter benefício, pois impõe uma reação de enxerto contra linfoma e oferece sobrevida global de 25% em 4 anos, com taxas de TRM inferiores a 20%.
- Indicação de TCTH alogênico aparentado RIC: B, evidência 2C¹⁸.

Linfoma não Hodgkin

Recidivas de linfomas não Hodgkin (LNH) agressivos após terapia inicial têm prognóstico reservado e quimioterapia adicional raramente induz à segunda remissão de longa duração. Regimes de salvamento com QT convencional conferem taxas de RC de 10 a 35%, e taxas de sobrevida, em 2 anos, inferiores a 25%. Baseado no estudo PARMA, TCTH autólogo é o tratamento de escolha para pacientes com recidiva quimiossensível^{18,26}.

O transplante autólogo é recomendado como terapia de escolha para recidiva quimiossensível (1A).

O transplante alogênico em LDGCB pode ser oferecido a pacientes com doença avançada e/ou recidiva pósautólogo, em pacientes jovens e com condicionamento mieloablativo, incluindo irradiação corporal total e etoposide (3C).

Procedimentos condicionamento de intensidade reduzida devem ser reservados para pacientes com doença mínima pré-transplante (2C).

Linfoma folicular

Transplante autólogo não está indicado no tratamento de primeira linha do linfoma folicular (LF) (1A).

Transplante autólogo pode ser considerado terapia de escolha em LF com recidiva quimiossensível (1A).

Transplante alogênico, com condicionamento não mieloablativo, deve ser oferecido a pacientes com recidiva sensível pós-autólogo e doador HLA compatível (2B)¹⁸.

Doenças autoimunes

As publicações internacionais revelam que o transplante autólogo vem se consolidando como alternativa terapêutica para a esclerose sistêmica. Os resultados, principalmente em relação ao controle do acometimento pulmonar, são animadores, pois atingem respostas até agora não obtidas com outras formas de tratamento.

Para esclerose múltipla também foram relatados trabalhos que sugeriam que altas doses de quimioterapia seguidos de resgate com células-tronco hematopoéticas poderiam suprimir os clones autorreativos, seguindo a tolerância imunológica após a imunorreconstituição. Isso leva a concluir que o TCTH pode ser uma opção terapêutica viável para esclerose múltipla.

Esclerose sistêmica grau de recomendação 2A para TCTH autólogo^{18,27}.

Esclerose múltipla grau de recomendação 2B para TCTH autólogo^{18,27}.

Mieloma múltiplo

O mieloma múltiplo (MM) é um câncer das células plasmáticas que acomete adultos, principalmente após os 60 anos. O tratamento do MM tem avançado muito e a sobrevida mediana melhorou expressivamente na última década com o advento de novas drogas. Atualmente, o MM é a principal indicação de TCTH autólogo mundialmente. O TCTH autólogo é considerado tratamento de escolha para pacientes com idade inferior a 70 anos (1A) e, embora não seja capaz de produzir a cura, promove o aumento da sobrevida global e da sobrevida livre de doen-

ça quando comparadas com os tratamentos convencionais. Um segundo TCTH autólogo pode ser realizado em uma segunda resposta da doença (2A). O TCTH alogênico é a única alternativa curativa para o MM até o momento, entretanto, está associada à elevada mortalidade por toxicidade. A vantagem do alogênico está na substituição da medula por uma saudável e na ocorrência do efeito enxerto contra o mieloma. Com a redução da mortalidade tóxica com o advento dos TCTH de intensidade reduzida, o TCTH alogênico pode ser considerado, principalmente nos pacientes mais jovens (2A)^{28,29}.

Toxicidade associada ao TCTH

A toxicidade do TCTH é geralmente expressa como a "mortalidade associada ao transplante" (MAT), ou seja, mortalidade nos primeiros 100 dias após a infusão das células-tronco por quaisquer causas, exceto recidiva da doença de base. A MAT aumenta muito se a doença estiver em fases avançadas. A chance de morte é de 2,5 a 10% nos TCTH autólogos, 10 a 20% nos alogênicos e 10 a 40% nos alogênicos não aparentados, variando muito segundo a fase da doença.

As toxicidades agudas mais frequentes são:

- Mucosite oral e em todo o trato gastrintestinal.
- Náuseas, vômitos e diarreia de intensidade variável.
- Febre durante o período de neutropenia, com ou sem foco infeccioso.
- Doença venoclusiva do fígado (atualmente denominada síndrome de oclusão sinusoidal), caracterizada por hepatomegalia dolorosa, hiperbilirrubinemia e retenção de líquidos com aumento de peso e ascite durante as primeiras três semanas após o término da quimioterapia. Apesar de frequente, a gravidade é variável, maior em pacientes que receberam muita quimioterapia pré-transplante, ou que iniciam o transplante com função hepática anormal.
- Insuficiência renal leve a moderada em razão da irradiação e medicações (quimioterapia, ciclosporina, aminoglicosídeos, anfotericina).
- Hipertensão arterial transitória devido à ciclosporina e/ou corticosteroides.
- Cistite hemorrágica (sangramento vesical doloroso por toxicidade direta das drogas ou por infecções pelo poliomavírus BK).
 - DECH.

De menor frequência, mas maior gravidade são:

- Infecções fúngicas invasivas.
- Infecções virais.
- Rejeição do enxerto (falha da pega).
- Pneumonite intersticial idiopática ou infecciosa, principalmente por citomegalovírus.
 - Outras infecções virais.
 - Toxicidade cardíaca.
- Toxicidade de sistema nervoso central convulsões, leucoencefalopatia posterior reversível por ciclosporina, AVE.

 Síndrome hemolítico-urêmica/púrpura trombocitopênica trombótica.

As complicações infecciosas costumam seguir um padrão mais ou menos constante. Nos primeiros 30 dias, o paciente com neutropenia e mucosite está predisposto a infecções pelo vírus herpes simples, vírus respiratórios, bactérias Gram-positivas e negativas e por Candida sp. A partir daí, a DECH passa ser o principal fator predisponente às infecções. Entre o primeiro e segundo mês, permanecem os vírus respiratórios, adenovírus, CMV, além de infecções por fungos filamentosos. Após o D+100 aumenta a frequência de varicela e herpes-zóster, infecções fúngicas (Candida, Aspergillus, Pneumocystis), toxoplasmose e infecções por bactérias encapsuladas (Figura 5).

A DECH, ataque imunológico do receptor (paciente ou hospedeiro) pelos linfócitos do doador (enxerto), é geralmente tratada com ciclosporina e corticosteroides. Existem duas apresentações distintas: aguda e crônica. A DECH aguda ocorre principalmente até três meses após o transplante alogênico e tem como principais órgãos-alvo a pele (rash), o intestino (diarreia secretória) e o trato biliar (colestase). De acordo com a gravidade do envolvimento desses três órgãos-alvo, a DECH aguda é estadiada em graus 1 a 4, sendo o grau 4 de alta letalida-

de. A doença aguda pode resolver-se ou evoluir para DECH crônica, que mimetiza doenças autoimunes como escleroderma e lúpus.

Como a DECH crônica geralmente se instala insidiosamente quando o paciente já retornou ao domicílio, o hematologista deve estar atento para sinais de alarme que possam indicar que a DECH está se instalando e que, portanto, o paciente deve retornar ao centro de transplante.

Os sinais de alarme mais comuns para DECH crônica são pele áspera (forma liquenoide) ou endurecida (forma esclerodermoide), ardor nos olhos (redução na produção de lágrima ou síndrome de Sjögren), lesões
esbranquiçadas na mucosa jugal (líquen plano, placas similares à cândida, mas não removíveis com espátula), ardor na boca para escovar os dentes ou para mastigar alimentos condimentados, diarreia intermitente, perda de
peso, alteração na pigmentação dos cabelos ou alopecia,
alteração ungueal (fragilidade e estrias longitudinais), aumento de bilirrubinas e outros.

Uma das complicações mais temíveis da DECH crônica é a bronquiolite obliterante que, no início, pode se apresentar com queixa vaga de dispneia aos esforços e toda avaliação radiológica normal. Nesta fase, a prova de função pulmonar (espirometria) já pode apresentar re-

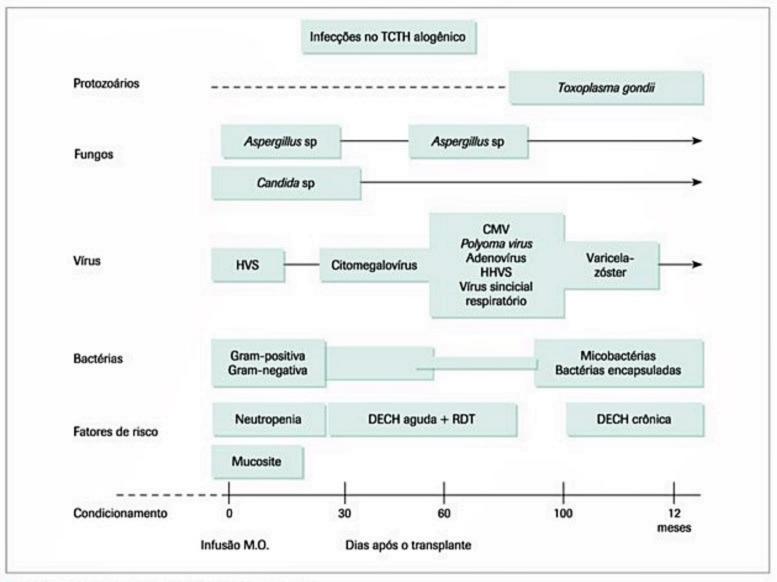


Figura 5. Complicações infecciosas no TCTH alogênico.

dução importante do volume espirado no primeiro segundo. O tratamento da bronquiolite obliterante deve ser iniciado imediatamente para evitar a progressão da doença.

A letalidade da DECH está geralmente associada às infecções oportunistas e não à DECH propriamente dita. Esses pacientes são profundamente imunossuprimidos, tanto pela DECH quanto pelo tratamento, e muito suscetíveis a infecções graves e septicemia por Gram-positivos encapsulados. Recomenda-se profilaxia permanente contra Gram-positivos e tratamento agressivo de episódios febris, como é realizado em indivíduos esplenectomizados.

O hematologista deve sempre estar atento para a possibilidade de o paciente apresentar um segundo tumor, como melanoma e sarcoma no campo de irradiação anos após o TMO, mielodisplasia e leucemias secundárias.

O esquema vacinal é geralmente reiniciado alguns meses após o TMO. Mesmo os pacientes submetidos ao TMO autólogo devem ser revacinados, pois há perda da memória imunológica. Pacientes com DECH crônico têm menor resposta às imunizações, podendo permanecer suscetíveis após o esquema habitual. Recomenda-se cautela na indicação de vacinas com vírus vivos atenuados, principalmente febre amarela. Vacinas BCG e pólio oral (Sabin) são permanentemente contraindicadas.

Os efeitos tardios após o TMO estão frequentemente relacionados a uma combinação de fatores como doença de base, o tratamento, o condicionamento utilizado, tipo de transplante e complicações agudas. Além da DECH crônica, outros efeitos adversos de longo prazo, principalmente associados à irradiação corporal total e ao uso de corticosteroides são catarata, osteonecrose, osteoporose, hipotireoidismo, hipogonadismo, esterilidade e tumores secundários.

Considerações finais

A fase da doença no momento em que é realizado o transplante é o fator prognóstico mais importante para o sucesso do procedimento. A longa espera por doadores ideais e por leitos dá à doença de base a chance de progredir ou recidivar e ao paciente, toxicidades e infecções que ele não precisaria ter. É preciso rapidamente identificar o melhor doador disponível e seguir para o transplante. Por isso, os doadores haploidênticos provavelmente terão enorme impacto para os pacientes brasileiros.

Precisa-se conhecer os resultados dos transplantes que realizados no país e não supor que repetindo protocolos estrangeiros se esteja alcançando os mesmos resultados. Talvez. Mas não há como melhorar se não souber.

O TCTH é uma terapia que pode salvar vidas. Sem dúvida. Mas é também um procedimento que coloca o paciente em risco iminente de morte pela toxicidade da quimioterapia e pela intensa imunossupressão, além de poder causar uma outra doença, a do enxerto contra o hospedeiro, com sequelas potencialmente graves e permanentes. TCTH é uma área de atuação extremamente desafiadora. Realizar TCTH é uma enorme responsabili-

dade para as equipes e os serviços, que devem proporcionar aos pacientes a infraestrutura necessária, conhecimento e dedicação, para que eles tenham chance real de serem curados.

Referências bibliográficas

- Anders JC, Soler VM, Brandão EM, Vendramini EC, Bertagnolli CLS, Giovani PG, et al. Aspectos de enfermagem, nutrição, fisioterapia e serviço social no transplante de medula óssea. Medicina. 2000;33(4):463-85.
- Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation. Disponível em: www. wbmt.org [Acessado em 21 set 2015].
- Wingard JR, Gastineau DA, Leather HL, Snyder EL, Szczepiorkowwski ZM, editor. Hematopoietic stem cell transplantation A handbook for Clinicians. 2nd ed. Bethesda, MD: AABB, 2015.
- www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/pages/index. aspx acessado em 21 de Setembro de 2015
- Gragert L, Eapen M, Williams E, Freeman J, Spellman S, Baitty R, et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem cell grafts in the U.S. registry. N Engl J Med. 2014;371:339-48.
- Rambald A, Bacigalupo A, Fanin R, Ciceri F, Bonifazi F, Falda M, et al.; Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo, GITMO. Outcome of patients activating an unrelated donor search: the impact of transplant with reduced intensity conditioning in a large cohort of consecutive high-risk patients. Leukemia. 2012;26:1779-85.
- Oudshoorn M, Cornelissen JJ, Fibbe WE, de Graeff-Meeder ER, Lie JL, Schreuder GM, et al. Problems and possible solutions in finding an unrelated bone marrow donor. Results of consecutive searches for 240 Dutch patients. Bone Marrow Transplant. 1997;20:1011-7.
- Ballen KK, Gluckman E, Broxmeyer H. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. Blood. 2013;122(4):491-8.
- Aversa F, Tabilio A, Terenzi A, Velardi A, Falzetti F, Giannoni C, et al. Successful
 engraftment of T-cell-depleted haploidentical "three-loci" incompatible transplants in leukemia patients by addition of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells to bone marrow inoculum. Blood. 1994;84:3948-55.
- Lu DP, Dong L, Wu T, Huang XJ, Zhang MJ, Han W, et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. Blood. 2006;107:3065-73.
- Huang XJ, Liu DH, Liu KY, Xu LP, Chen H, Han W, et al. Haploidential hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion for the treatment of hematological malignancies. Bone Marrow Transplant. 2006;38:291-7.
- O'Donnel PV, Luznik L, Jones RJ, Vogelsang GB, Leffell MS, Phelps M, et al. Non-myeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant. 2002;8:377-86.
- Luznik L, O'Donnel PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLAhaploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14:641-50.
- Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM, Storer BE, Luznik L, Symons HJ, et al. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14:1279-87.
- Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, Manion K, Brown S, Holland HK, et al. T-cellreplete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. J Clin Oncol. 2013;31:1310-6.
- Raiola AM, Dominietto A, di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, Ibatici A, et al. Unmanipulated haploidentical transplants compared with other alternative donos and matched sibling grafts. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20:1573-9.
- Zeidan AM, Forde PM, Symons H, Chen A, Smith BD, Pratz K, et al. HLA-haploidentical donor lymphocyte infusions for patients with relapsed hematologic malignancies after related HLA-haploidentical bone marrow transplantation. Biol Blood Transplant. 2014;20:314-8.
- 18. Hamerschlak N, Bouzas LFL, Seber A, Silla L, Ruiz MA, editors. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Ossea, 2012. Il Reunião de diretrizes da Sociedade Brasileira de transplante de medula óssea. Angra dos Reis (RJ), 4 a 6 de maio de 2012. Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Ossea. Disponível em: www.sbtmo.org.br/aulas-e-palestras.php [Acessado em 21 set 2015].
- Silva RI.S. Transplante de medula óssea alogênico em pacientes portadores de anemia aplastica grave, abaixo de 12 anos de idade, condicionados com ciclofosfamida e irradiação corporal total. Rev Brasil Hematol Hemoter. 2003;25(1):75-
- Young NS, Bacigalupo A, Marsh JC. Aplastic anemia: pathophysiology and treatment. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16(1 Suppl):S119-25.
- Lucarelli G, Gaziev J. Advance in the allogeneic transplantation for thalassemia. Blood Rev. 2008;22(2):53-63.

- Smith LA, Oyeku SO, Homer C. Sickle cell disease: a question of equity and quality. Pediatrics. 2006;117(5):1763-70.
- Rowe JM. Optimal management of adults with ALL. Br J Haematol. 2009;144(4):468-83.
- Barret J. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. Semin Hematol. 2003;40(1):59-71.
- Sorror ML, Giralt S, Sandmaier BM, de Lima M, Shahjahan M, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. Blood. 2007;110(13):4606-13.
- Baldissera R, Bigni R, Haalack Neto AE, Chiattone CS, et al. O transplante de células-tronco hematopoéticas no tratamento dos linfomas não Hodgkin. Hema-
- topoietic stem cell transplatation for non-Hodgkin lymphomas. Rev Bras Hematolol Hemoterapia. 2010;32(Suppl 1):106-14.
- Voltarelli JC. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases in Brazil: current status and future prospective. Rev Bras Hematol Hemoter. 2002;24(3):206-11.
- Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. NEJM. 2014;371:895-905.
- Shah N, Callander N, Ganguly S, Gul Z, Hamadani M, Costa L, et al. Hematopoietic Stem cell transplantation for Multiple Myeloma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(7):1155-66.

35

Princípios de Medicina Transfusional

Alfredo Mendrone Júnior

SUMÁRIO

Doação de sangue, 374

Hemocomponentes - descrição e indicações, 375

Concentrado de hemácias, 375

Concentrado de plaquetas, 376

Componentes plasmáticos, 377

Concentrado de granulócitos, 377

Testes pré-transfusionais, 378

Escolha do hemocomponente a ser transfundido, 379

Administração de sangue e hemocomponentes, 379

Reações transfusionais, 379

Reação hemolítica aguda, 380

Reação febril não hemolítica, 381

Lesão pulmonar aguda relacionada com transfusão, 381

Reação urticariforme, 382

Reação anafilática, 382

Contaminação bacteriana do hemocomponente, 382

Hemólise causada por agentes físicos ou químicos, 382

Doença do enxerto contra o hospedeiro pós-transfusional, 383

Aféreses terapêuticas, 383

Avaliação de novo paciente, 383

Plasmaférese ou troca plasmática, 384

Volume de troca, frequência e número total de procedimentos,

384

Fluido de reposição, 384

Citaféreses, 385

Referências bibliográficas, 386

Doação de sangue

Todo hemocomponente com finalidade transfusional se origina necessariamente a partir de uma doação de sangue. Segundo dados do Ministério da Saúde, a taxa de doação de sangue no Brasil em 2012 foi de 1,9%. Em alguns países europeus, essa porcentagem chega a 5%. Isso faz com que, no Brasil, o sangue e seus hemocomponentes sejam componentes raros e que devem ser utilizados de forma racional e adequada.

A doação de sangue deve ser voluntária, anônima, altruísta, não devendo o doador, de forma direta ou indiretamente, receber qualquer remuneração ou benefício em virtude da sua realização. Por anonimato entende-se a garantia de que nem o receptor deve ter conhecimento de quem foi o doador do hemocomponente nele transfundido e nem o doador conheça a identidade do paciente que recebeu os hemocomponentes obtidos a partir da sua doação; exceto em situações tecnicamente justificadas.

No dia da doação, deverá ser avaliado o estado atual de saúde de todos os candidatos à doação, seus antecedentes pessoais e seus hábitos de vida. O objetivo é determinar se a coleta pode ser realizada sem causar prejuízo à sua saúde e se a transfusão dos hemocomponentes preparados a partir dessa doação pode causar problemas nos seus receptores. Essa avaliação, chamada de triagem clínica, deve incluir pelo menos: aferição da pressão arterial, da frequência cardíaca e da temperatura corporal; avaliação do nível de hemoglobina ou hematócrito; e entrevista clínica realizada individualmente e em ambiente que permita privacidade. Na triagem clínica será definido se o candidato está ou não apto para doar sangue naquele momento. Todos os critérios vigentes no Brasil que determinam a inclusão ou a exclusão de candidatos à doação de sangue foram regulamentados pela Portaria nº 2.712, de 12 de novembro de 2013, do Ministério da Saúde. As principais causas de inaptidão à doação de sangue, temporária ou definitiva, podem ser vistas na Quadro 123.

Causa	Tempo de Inaptidão
Hepatite após os 11 anos de idade	Definitiva
Antecedente clínico ou laboratorial de infecção pelos agentes das hepatites B e C, HIV e HTLV	Definitiva
Infecção por Plasmodium malariae	Definitiva
Antecedentes de Doença de Chagas	Definitiva
Uso de drogas injetáveis ilícitas	Definitiva
Hipertensão arterial	Até o controle dos níveis de pressão arterial
Baixo nível de Hb ou Ht	Até normalização do nível de Hb

Vacinação recente	De 2 a 30 dias
Procedimento endoscópico	6 meses após a sua realização
Gestação	12 semanas após parto/ abortamento
Gripe	Duas semanas após desaparecimento dos sintomas
Procedência de municípios localizados em áreas endêmicas para malária	12 meses
Ter manifestado malária	12 meses após a cura (com exceção da malária por Plasmodium malariae)
Uso de drogas ilícitas por via inalatória	12 meses após a última utilização

Para doação de sangue o candidato deverá ter entre 16 e 69 anos de idade e peso igual ou superior a 50 qui- los. Em cada doação, o volume de sangue a ser coletado é de aproximadamente 450 ± 45 mL de sangue. A doação de sangue pode ser feita a cada 2 meses para os homens e a cada 3 meses para as mulheres, respeitando-se a frequência máxima anual de quatro doações para os homens e três doações para as mulheres. O sangue deve ser coletado em condições assépticas, em um sistema fechado e estéril de coleta, utilizando-se bolsas plásticas especialmente destinadas para esse fim³.

Hemocomponentes – descrição e indicações

Após a doação, o sangue total coletado deve ser processado para obtenção dos seguintes componentes sanguíneos: concentrado de hemácias, concentrado de plaquetas, plasma e crioprecipitado. Esses componentes também podem ser coletados por aférese, processo automatizado pelo qual um ou mais componentes do sangue são seletivamente obtidos do doador. Contudo, por conta do custo desse procedimento e da necessidade de pessoal treinado para sua realização, a maior porcentagem do sangue coletado no Brasil ainda é proveniente da doação de sangue total.

A seguir, serão discutidas as características e indicações de cada hemocomponente.

Concentrado de hemácias

É obtido com a remoção do plasma de uma unidade de sangue total. Cada unidade tem um volume aproximado de 280 mL. A concentração mínima de hemoglobina no componente é de 45 g/unidade, e o hematócrito varia de 65-80%, se coletado em CPDA-1, e de 50-70%, se coletado com uma solução aditiva (AS). Em geral, em um adulto, a transfusão de uma unidade de concentrado

de glóbulos vermelhos eleva o hematócrito em 3% e o nível de hemoglobina em 1 g/dL.

Deve ser estocado à temperatura de 4°C ± 2°C. O tempo de estoque varia de acordo com a solução anticoagulante/criopreservante utilizada. Para CPDA-1, o tempo de estoque é de 35 dias. Se houver a adição de uma solução aditiva, o tempo de estoque pode ser estendido para 42 dias.

Indicações

A transfusão de concentrado de hemácias deve ser indicada somente quando houver necessidade de:

A. Aumentar a capacidade de transporte de oxigênio.

B. Reduzir a concentração de hemoglobina "S" na circulação como medida para diminuir a viscosidade e prevenir as consequências dos episódios oclusivos da doença falciforme.

Em anemias agudas decorrentes de perda sanguínea (hemorragias), a hemoglobina não é um bom parâmetro para nortear a decisão de transfusão, uma vez que só começa a cair algum tempo depois do início da hemorragia. Nesses casos, a decisão de transfundir deve se basear na presença de sinais e sintomas clínicos de anemia aguda, como taquicardia, hipotensão arterial, aumento da frequência respiratória, retardo no enchimento capilar, queda do débito urinário e alteração do nível de consciência.

Já em pacientes anêmicos normovolêmicos, o nível de hemoglobina é um parâmetro importante a ser avaliado no momento da decisão pela transfusão. Hemoglobina superior a 10 g/dL geralmente é bem tolerada e não necessita de reposição. Por outro lado, hemoglobina inferior a 7 g/dL comumente causa hipóxia tecidual e pode ser utilizada como gatilho para transfusão de hemácias em pacientes sem outras morbidades. Com hemoglobina entre 7 e 10 g/dL, a indicação da transfusão dependerá da avaliação clínica do paciente. Idosos, com doença pulmonar obstrutiva crônica, cardiopatias isquêmicas, doença vascular periférica, infecção sistêmica associada ou qualquer outra situação que diminua a tolerância à anemia, devem ser transfundidos com o objetivo de manter a hemoglobina igual ou superior a 9-10 g/dL. Na presença de sintomas cardiopulmonares ou de baixo débito decorrentes da anemia, a transfusão de concentrado de hemácias deve ser realizada, independentemente do nível de hemoglobina4-6.

O tempo de infusão de cada unidade de concentrado de hemácias deve ser de 60 a 120 minutos em pacientes adultos. Em pacientes pediátricos, não exceder a velocidade de infusão de 20-30 mL/kg/hora.

Concentrado de hemácias lavadas. Entende-se por concentrado de hemácias lavadas quando um concentrado de hemácias foi submetido à lavagem com solução isotônica para remoção de plasma e leucócitos residuais. Após o processo de lavagem com solução fisiológica, o concentrado mantém mais do que 80% de sua massa eritrocitária original e apresenta um nível de proteína residual inferior a 0,5 g/unidade. É indicado

para pacientes portadores de anticorpos dirigidos contra proteínas plasmáticas, especialmente anti-IgA, e em pacientes com repetidas reações alérgicas prévias decorrentes da transfusão de componentes sanguíneos. Como o processo de lavagem causa abertura do sistema, aumentado assim o risco de contaminação bacteriana, o prazo de validade passa a ser de 24 horas contadas a partir do início do processo de lavagem, independentemente da data da coleta.

Concentrado de hemácias leucodepletados ou desleucocitado. Concentrado de hemácias em que 99,9% dos leucócitos originalmente presentes na bolsa foram removidos por meio de filtração. O conteúdo final de leucócitos na unidade deverá ser inferior a 5 × 106 leucócitos para a unidade ser considerada leucodepletada. Seu uso está indicado para pacientes com anticorpos dirigidos contra antígenos leucocitários, para prevenir aloimunização contra antígenos leucocitários e na profilaxia da reação febril não hemolítica. Esse componente também é uma alternativa aceitável para prevenção da transmissão de CMV na ausência de hemocomponente CMV negativo.

Concentrado de hemácias irradiado. A irradiação gama do hemocomponente tem como objetivo prevenir a doença do enxerto contra o hospedeiro pós-transfusional (DECH) que ocorre em indivíduos suscetíveis, por conta da proliferação de linfócitos T presentes no hemocomponente. A dose mínima de irradiação gama para profilaxia da DECH transfusional é de 25 Gy aplicados no campo médio (centro) da bolsa. Seu uso está indicado em pacientes com imunodeficiência congênita, em quimioterapia para doenças onco-hematológicas, submetidos ao transplante de medula óssea, transfusão intrauterina e em receptores de hemocomponentes provenientes de doação familiar.

Concentrado de plaquetas

Concentrados de plaquetas podem ser obtidos por centrifugação de uma unidade de sangue total (denominadas plaquetas randômicas ou de buffy-coat) ou por aférese. Um pool de 5 a 6 unidades de concentrado de plaquetas randômicas e um concentrado de plaquetas obtido por aférese têm aproximadamente a mesma concentração de plaquetas e devem ter equivalência terapêutica em termos de efeito hemostático e de incremento plaquetário pós-transfusional. Entretanto, a transfusão de um pool de concentrado de plaquetas randômicas resulta em maior exposição do receptor e maior risco de contaminação bacteriana do que plaquetas preparadas por aférese.

Os concentrados de plaquetas devem ser estocados à temperatura de 22°C ± 2°C, sob agitação constante, por até cinco dias. Se por alguma razão o sistema for aberto, em razão do risco de contaminação bacteriana, o tempo de estoque é reduzido para 24 horas a partir da abertura do sistema, devendo ser transfundido o mais rápido possível.

Indicações

A. Transfusão terapêutica de plaquetas está indicada em todos pacientes com sangramento ativo associado à trombocitopenia ou a um defeito funcional da plaqueta.

B. Transfusão profilática:

- Contagem plaquetária igual ou inferior a 10.000/L pode ser utilizada como gatilho para indicar transfusão profilática de plaquetas em pacientes sem fatores adicionais de risco. Fatores adicionais de risco são infecção, doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), esplenomegalia, associação de outras anormalidades da hemostasia, leucemia promielocítica aguda (LMA-M3) etc. Nessas situações, contagem igual ou inferior a 20.000/L pode ser utilizada como gatilho.
- Em pacientes com trombocitopenia crônica estável, a transfusão profilática de plaquetas deve ser reservada para situações em que há a presença de um fator de risco adicional associado. Caso contrário, a transfusão profilática deve ser evitada em razão do risco de aloimunização e de outras complicações decorrentes da transfusão⁷⁻¹⁰.

C.Previamente a procedimentos e cirurgias:

- Aspirado e biópsia de medula óssea podem ser realizados sem suporte transfusional, mesmo em pacientes com trombocitopenia graves.
- Para punção lombar, endoscopia e broncoscopia sem biópsia, a contagem plaquetária deve ser igual ou superior a 20.000/L.
- Para anestesia epidural, endoscopia digestiva com biópsia, inserção de catéter central, biópsia transbrônquica, biópsia hepática, laparotomia e cirurgias similares, a contagem plaquetária deve ser igual ou superior a 50.000/L.
- Em neurocirurgias e cirurgias oftalmológicas, a contagem deve ser igual ou superior a 100.000/L.

Em todas essas situações, se indicada transfusão prévia de concentrado de plaquetas, a transfusão deve ser administrada imediatamente antes do procedimento invasivo, e a contagem plaquetária deve ser checada antes de ser autorizado o seu início.

D.Contra-indicações à transfusão de plaquetas:

- Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e síndrome hemolítico urêmica.
 - Trombocitopenia induzida pela heparina.
 - Púrpura pós-transfusional.
 - HELLP síndrome.

O concentrado de plaquetas deve ser inspecionado antes da administração, com especial atenção para avaliar a integridade da bolsa, a presença de coloração anormal e de ar no produto, os quais podem ser indicativos de contaminação bacteriana do hemocomponente. O volume deve ser infundido em um período que varia de 30-60 minutos. Em pacientes pediátricos, a velocidade deve ser: 20-30 mL/kg/h.

Dose: Em pacientes pediátricos (< 20 kg), a dose deve ser 10-15 mL/kg. Em pacientes com peso superior a 20 kg, a dose é de 4-8 unidades de plaquetas randômicas em forma de pool ou 1 unidade de concentrado de plaquetas coletado por aférese. Geralmente, a transfusão dessa dose em um adulto de 70 kg é capaz de elevar a contagem pla-

quetária em 30.000 – 50.000/L. Baixo incremento plaquetário pós-transfusional pode significar refratariedade clínica ou imunológica à transfusão de plaquetas.

A irradiação gama do concentrado de plaquetas pode ser realizada em qualquer momento durante o seu estoque sem prejuízo da função plaquetária. Igualmente aos concentrados de hemácias, a dose mínima de irradiação gama para profilaxia do DECH transfusional é de 25 Gy aplicados no campo médio (centro) da bolsa.

Componentes plasmáticos

A. Plasma fresco congelado (PFC): obtido por centrifugação de uma bolsa de sangue total. Para ser considerado como PFC, o plasma deve estar totalmente congelado
em até 8 horas depois da coleta do sangue. Dessa maneira,
os fatores lábeis da coagulação estarão mantidos em seu
estado funcional. O PFC contém níveis normais dos fatores estáveis da coagulação, albumina e imunoglobulina
e pelo menos 70% dos fatores lábeis e inibidores naturais
da coagulação. Tem validade de 12 meses, se armazenado
em temperatura igual ou inferior a 20°C negativos. PFC
congelado e mantido à temperatura igual ou inferior a
65°C negativos pode ser estocado por até sete anos.

B. Plasma simples ou comum: também é obtido por centrifugação de uma bolsa de sangue total. Será considerado plasma simples se o congelamento de plasma ocorrer após um período maior que 8 horas da coleta de sangue. Dessa maneira, os fatores lábeis da coagulação não estarão mais em seu estado funcional. Tem validade de 5 anos, se estocado a temperatura igual ou inferior a 20°C negativos. O plasma simples também pode resultar de uma unidade de PFC cuja validade tenha expirado, ou seja, após 1 ano de estoque do PFC, se não utilizado, esse poderá permanecer em estoque mas deverá passar a ser considerado plasma simples e não mais PFC. Nesse caso, o prazo de validade será de mais 4 anos, se mantidas as condições de estoque. Tem quantidades muito baixas dos fatores lábeis da coagulação.

C.Plasma isento de crioprecipitado: é uma unidade de plasma da qual foi retirado o crioprecipitado de fator VIII. Sua validade é de cinco anos, se conservado à temperatura igual ou inferior a 20°C negativos. Deve ser considerado como plasma simples e não como PFC.

D.Crioprecipitado: o crioprecipitado é a porção insolúvel ao frio que se precipita quando o PFC é aquecido à temperatura entre 1°C e 6°C. Uma vez separado, deve ser congelado novamente em até uma hora da sua preparação e estocado à temperatura de 20°C negativos por até um ano da data da coleta do sangue. Cada unidade tem um volume de 10-40 mL. É essencialmente um concentrado de glicoproteínas de alto peso molecular. Contém concentração 80 UI de Fator VIII, > 150 mg de fibrinogênio, 20-30% da concentração de fator XIII presente na unidade original de PFC, 40-70% do fator de Von Willebrand original e 50-60 mg de fibronectina.

Com exceção do crioprecipitado, os componentes plasmáticos têm em média 150-200 mL de volume. Uma vez descongelados, devem ser utilizadas o mais rápido possível, preferencialmente em até 6 horas após o descongelamento e não podem ser recongelados.

A escolha da unidade a ser transfundida deve obedecer às regras de compatibilidade ABO menor, ou seja, devem-se considerar os anticorpos presentes na unidade do plasma dirigidos contra antígenos eritrocitários do paciente que irá receber a transfusão.

Indicações4.11

- Correção de deficiências congênitas ou adquiridas, isoladas ou combinadas, de fator(es) da coagulação.
- Coagulopatia de consumo, com sangramento ativo e diminuição da concentração sérica de múltiplos fatores da coagulação.
- Tratamento da hemorragia em hepatopatas com deficiência de múltiplos fatores da coagulação e alteração do coagulograma (TP e TTPa > 1,5 vez o valor normal).
- Trombose por deficiência de antitrombina, na ausência de concentrado de antitrombina.
- Correção de hemorragias por uso de anticoagulantes cumarínicos ou reversão rápida do efeito dos cumarínicos, na ausência de complexo protrombínico.
- No tratamento da púrpura trombocitopênica trombótica (PTT).

Não está indicado4.11:

- Como expansor volêmico.
- No tratamento da hemorragia aguda sem coagulopatias.
- Para correção de testes anormais da coagulação na ausência de sangramento.
 - Como fonte de imunoglobulina.
 - Na septicemia.
 - Em grandes queimados.
 - Como complemento nutricional.
 - No tratamento da desnutrição.
 - Para acelerar processos de cicatrização.
 - Para manutenção da pressão oncótica do plasma.

Concentrado de granulócitos

Consiste em concentrado de granulócitos suspensos em plasma. É coletado por aférese, após administração de corticosteroides e de G-CSF ao doador, 12 horas antes da coleta. Embora deva ser transfundido o mais rápido possível após o término da coleta, pode ser estocado por até 24 horas, desde que em repouso e à temperatura de 22°C ± 2°C. Pelo menos 75% das unidades testadas devem conter um número igual ou superior a 10 x¹⁰ granulócitos /bolsa.

Indicação4

Pacientes com neutropenia grave (granulócitos < 500/L), em septicemia bacteriana ou fúngica, não responsiva a antibioticoterapia apropriada e de amplo espectro, com chance de recuperação de neutrófilos em curto período.

Precauções:

- Uma vez que a unidade contém grande quantidade de hemácias, a compatibilidade ABO deve ser respeitada para sua transfusão.
 - A transfusão deve ser lenta.
- O componente deve receber gama irradiação para profilaxia do DECH.

Testes pré-transfusionais

Os seguintes testes pré-transfusionais devem ser realizados previamente à administração de hemocomponentes³:

- Para sangue total e concentrado de hemácias:
- Tipagem ABO (direta e reversa) e RhD e pesquisa de anticorpos antieritrocitários irregulares no sangue do receptor.
- Retipagem ABO (direta) e RhD do componente sanguíneo.
- Realização de uma prova de compatibilidade (prova cruzada) entre as hemácias do doador e o soro ou plasma do receptor (prova de compatibilidade maior).
 - Para concentrado de granulócitos:

- Tipagem ABO (direta e reversa) e RhD e a pesquisa de anticorpos antieritrocitários irregulares no sangue do receptor.
- Retipagem ABO (direta) e RhD do sangue do doador (amostra coletada no dia de coleta do concentrado de granulócitos).
- Realização de prova de compatibilidade (prova cruzada) entre as hemácias do doador (amostra coletada no dia da coleta do concentrado de granulócitos) e o soro ou plasma do receptor (prova de compatibilidade maior).
 - 3. Para concentrado de plaquetas:
- Tipagem ABO (direta e reversa) e RhD no sangue do receptor.
- Pesquisa de anticorpos antieritrocitários irregulares no sangue do receptor.
 - 4. Para plasma e crioprecipitado:
- Tipagem ABO (direta e reversa) e RhD no sangue do receptor.
- Em pacientes RhD-negativo recomenda-se a realização da pesquisa dos antígenos C (maiúsculo) e E (maiúsculo) do sistema Rh.

	Função	Indicações
Concentrado de hemácias	Restaurar a capacidade de transporte de oxigênio	Em pacientes com anemia assintomáticos: transfundir quando Hb < 7 g/dL. Em pacientes com anemia e com algum fator de risco associado: transfundir quando Hb < 9 g/dL. Pacientes com anemia e sintomas cardiovasculares ou de baixo débito decorrentes da anemia devem ser transfundidos independentemente do nível de Hb
	Redução do nível de HbS	HbS < 30-50% para prevenção de acidente vascular cerebral
Concentrado de plaquetas	Terapéutica	Sempre que houver sangramento decorrente de trombocitopenia ou de disfunção plaquetária
	Profilática	Na ausência de sangramento e sem fatores de risco adicionais: quando a contagem for inferior a 10.000/L Na ausência de sangramento na presença de infecção, DECH, LMA-M3 ou outros fatores de risco: quando a contagem for inferior a 20.000/L Elevar contagem plaquetária > 50.000/L previamente a procedimentos invasivos, como punção lombar, endoscopia digestiva e broncospocia com biópsia, inserção de catéter central, biópsia hepática, laparotomia e cirurgias similares Elevar contagem plaquetária > 100.000/L previamente a cirurgias neurológicas ou oftalmológicas
Componentes plasmáticos	Correção de deficiências congênitas ou adquiridas, isoladas ou combinadas, de fator(es) da coagulação Tratamento da hemorragia em hepatopatas com deficiência de múltiplos fatores da coagulação e alteração do coagulograma (TP e TTPa > 1,5 vez o valor normal) Púrpura trombocitopênica trombótica Trombose por deficiência de antitrombina na ausência de concentrado de antitrombina Correção de hemorragias por uso de anticoagulantes cumarínicos ou reversão rápida do efeito dos cumarínicos, na ausência de complexo protrombínico	
Concentrado de granulócitos	Em pacientes com contagem de granulócitos inferior a 500/L, em septicemia bacteriana ou fúngica, não responsiva a antibioticoterapia apropriada e de amplo espectro	

- Para pacientes aloimunizados contra antígenos eritrocitários, ou que estão ou poderão entrar em esquema de transfusão crônica, com o objetivo de auxiliar a identificação de possíveis anticorpos antieritrocitários irregulares, recomenda-se a realização da fenotipagem no sangue do receptor para os antígenos eritrocitários dos sistemas Rh (E, e, C, c), Kell (K), Duffy (Fya, Fyb), Kidd (Jka, Jkb) e MNS (S, s). Nesses casos, recomenda-se a realização de transfusões fenótipo compatível, quando possível.
- Quando a pesquisa de anticorpos antieritrocitários irregulares mostrar resultados positivos, recomenda-se a identificação da especificidade do(s) anticorpo(s) detectado(s) para seleção segura de concentrados de hemácias fenotipados a serem transfundidos.

Escolha do hemocomponente a ser transfundido

- O sangue total e os concentrados de hemácias deverão ser ABO compatíveis.
- Os receptores RhD-positivo poderão receber sangue total ou concentrado de hemácias RhD-positivo ou RhD-negativo. Já os receptores RhD-negativo receberão sangue total ou hemácias RhD-negativo, exceto em circunstâncias justificadas e desde que não apresentem sensibilização prévia.
- Quando um receptor apresentar anticorpos antieritrocitários irregulares clinicamente significativos, ou tiver antecedentes de presença de tais anticorpos, o sangue total ou concentrado de hemácias a serem transfundidos deverá ser compatível e ausente dos antígenos correspondentes. Nessa situação, recomenda-se a profilaxia para aloimunização contra outros antígenos, utilizando-se concentrados de hemácias fenotipadas.
- Para pacientes que não apresentam anticorpos antieritrocitários que estão ou poderão entrar em esquema de transfusão crônica, recomenda-se a utilização de concentrado de hemácias fenotipadas compatíveis, principalmente para os sistemas mais imunogênicos (Rh, Kell, Duffy, Kidd e MNS).
- Preferencialmente o plasma contido nos concentrados de plaquetas deve ser ABO compatível com as hemácias do receptor. Caso não seja possível, recomenda--se avaliar o volume de plasma do componente sanguíneo e a presença de anti-A e anti-B de relevância clínica (hemolisina) na decisão de transfundir concentrado de plaquetas não isogrupo.

Administração de sangue e hemocomponentes

Todos os componentes sanguíneos, inclusive plasma fresco congelado e crioprecipitado, devem ser transfundidos após passarem por um filtro capaz de reter coágulos sanguíneos, fibrina e outros macroagregados. O equipo padrão de transfusão já apresenta in line um filtro com poro de 170-260 micra, capaz de reter esses macroagregados. Filtros para redução de leucócitos agem por afinida-

de entre a carga da superfície do filtro e os leucócitos da unidade, mas também têm um poro de 170 micra de tamanho. Portanto, a leucorredução no momento da transfusão é suficiente para reter macroagregados, e por isso não necessita ser utilizada em conjunto com equipo padrão de transfusão. Por outro lado, hemocomponentes leucodepletados ou leucorreduzidos pré-estoque devem obrigatoriamente ser transfundidos com a utilização de equipos com filtros.

O único fluido de utilização intravenosa que pode ser administrado em conjunto com a transfusão de hemocomponente é a solução salina isotônica 0,9%. Ringer lactato não pode ser utilizado por conter cálcio e consequentemente deflagrar a coagulação do sangue. A infusão concomitante de solução salina hipo ou hipertônica ou de solução glicosada resultará em hemólise. Da mesma forma, medicamentos não podem ser infundidos na mesma via e de maneira concomitante com a transfusão de componentes sanguíneos. Se houver necessidade de administração de algum medicamento durante a transfusão, essa deve ser realizada em acesso venoso diferente daquele que está sendo utilizado para transfusão. Exceção deve ser feita aos cateteres de duplo lúmen, inseridos em veias de alto fluxo, que permitem a infusão simultânea de fluídos sem que haja mistura entre eles.

A transfusão rápida de grandes volumes de sangue refrigerado pode levar a arritmia cardíaca e parada cardíaca. Aquecedores de sangue podem ser utilizados em situações de emergência, quando a velocidade de transfusão necessita ser superior a 100 mL por minuto. Nessas situações, deve-se certificar de que o aquecedor utilizado garanta a temperatura adequada ao hemocomponente. Aquecimento exagerado de componentes sanguíneos pode levar à hemólise.

Reações transfusionais

Toda transfusão de sangue leva a um risco imediato ou tardio; por isso deve ser criteriosamente indicada. Toda e qualquer intercorrência diretamente relacionada com a transfusão de sangue e hemocomponentes é denominada reação transfusional (RT). De acordo com o tempo de aparecimento, essas reações podem ser classificadas em imediatas (quando aparecem durante a transfusão ou em até 24 horas após seu término) ou tardias (quando aparecem após 24 horas do término da transfusão), imunológicas e não imunológicas 12-14. No Quadro 3 estão relacionadas as reações transfusionais agudas e tardias com suas respectivas etiologias.

Toda a equipe envolvida na administração e no acompanhamento da transfusão deve ser capaz de reconhecer os sinais e sintomas associados com reações transfusionais e estar apta a tomar ações no sentido de preveni-las e tratá-las. A ocorrência da RT pode estar associada a um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: febre com ou sem calafrios, dor no local da infusão, dor lombar ou torácica, alteração aguda na pressão arterial, alterações cutâneas, náuseas com ou sem vômitos.

	Causa	Tipo de reação	Etiologia
Imediatas	Imunológica	Reação hemolítica aguda	Anticorpo dirigido contra antígeno de membrana eritrocitária
		Reação febril não hemolítica	Anticorpo dirigido contra antígenos leucocitários do doador/ Citocinas acumuladas no componente durante estoque
		Injúria pulmonar aguda Relacionada com a transfusão	Anticorpos do doador dirigido contra antígenos leucocitários do receptor
		Reação urticariforme	Anticorpo dirigido contra proteínas plasmáticas do doador
		Reação anafilática	Anticorpo dirigido contra proteínas plasmáticas do doador (mais frequente anti-IgA)
	Não imunológica	Sobrecarga circulatória	Sobrecarga volumétrica
		Reação atípica associada ao uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina	Acúmulo de bradicinina na circulação
		Contaminação bacteriana do produto sanguíneo	Infusão de toxinas bacterianas na circulação
		Hemólise não imunológica	Agentes químicos/físicos
Tardias	Imunológica	Púrpura pós-transfusional	Anticorpos antiplaquetários do receptor (habitualmente anti-HPA1)
		Doença do enxerto contra o hospedeiro	Linfócitos do doador contra tecidos do receptor
		Reação hemolítica tardia	Resposta imune anamnéstica contra antígenos de membrana eritrocitária
		Aloimunização	Resposta imune contra antígenos dos eritrócitos, dos leucócitos ou das plaquetas
	Não imunológicas	Sobrecarga de ferro	Sobrecarga de ferro decorrente de múltiplas transfusões
		Transmissão de doenças infecciosas	

Ao primeiro sinal de reação transfusional, as seguintes ações devem ser tomadas:

- Suspender imediatamente a transfusão.
- Manter a linha de infusão venosa com solução fisiológica 0,9%.
- Verificar sinais vitais e observar estado cardiorrespiratório.
- Verificar todos os registros, formulários e identificação do receptor e da bolsa para verificar se houve erro na identificação do paciente ou das bolsas transfundidas.
 - Informar o médico que assiste o paciente.
- Notificar o Banco de Sangue da reação transfusional.
- 7. Enviar a bolsa envolvida com a reação juntamente com o respectivo equipo que estava sendo utilizado para infusão e uma nova amostra de sangue do receptor póstransfusional ao Banco de Sangue para investigação.

Reação hemolítica aguda

Incompatibilidade no sistema ABO é a causa mais comum de reação hemolítica aguda. Os sinais e sintomas incluem febre, tremores, náuseas, vômito, dor lombar, dispneia, taquicardia, hipotensão arterial, diátese hemorrágica, hemoglobinúria e insuficiência renal aguda. Em pacientes anestesiados ou comatosos, incapazes de relatar os sintomas da reação, o diagnóstico de hemólise aguda poderá ser suspeitado pelo sangramento difuso e abundante no campo cirúrgico, pela hipotensão arterial ou pela presença de hemoglobinúria. O risco de uma reação grave é muito alto se mais do que 200 mL de sangue incompatível for transfundido; no entanto, sinais e sintomas importantes podem ser produzidos mesmo com a transfusão de apenas 10-15 mL de eritrócitos ABO incompatíveis.

Quando há suspeita de reação transfusional hemolítica aguda, a transfusão deve ser imediatamente interrompida. Devem ser examinadas as identificações do receptor e do hemocomponente, repetidos os testes de tipagem sanguínea e compatibilidade entre o receptor e a unidade transfundida e realizado o teste de antiglobulina direto do paciente. Outros achados laboratoriais incluem hemoglobinúria, hemoglobinemia, aumento dos níveis de desidrogenase lática (DHL), hiperbilirrubinemia e baixo nível sérico de haptoglobina. Os níveis de ureia e creatinina devem sempre ser monitorados para se

estabelecer o comprometimento renal. A mortalidade da reação depende da quantidade de eritrócitos incompatíveis transfundidos e da concentração de anticorpos antieritrocitátios incompatíveis existentes antes da transfusão. O diagnóstico diferencial inclui: anemia hemolítica autoimune, hemólise de causa não imune, hemoglobinopatias, hemoglobinúria paroxística noturna, anemia hemolítica microangiopática, hemólise induzida por drogas.

A morbidade e mortalidade da reação hemolítica aguda são primariamente devidas à injúria renal aguda (IRA) e à diátese hemorrágica. A IRA deve ser evitada, mantendo-se uma adequada perfusão renal. A infusão intravenosa de solução salina deve ser a primeira medida a ser instituída. O objetivo é manter um fluxo urinário igual ou superior a 100 mL/hora por pelo menos 24 horas.

Reação febril não hemolítica

A reação febril não hemolítica (RFNH) caracterizase pelo aparecimento de febre, acompanhada ou não de
tremores e calafrios, sem evidências de hemólise e sem
qualquer outra causa que a justifique. A febre, definida
como o aumento de pelo menos 1°C na temperatura
corpórea, geralmente ocorre durante a transfusão do
componente sanguíneo, embora possa aparecer em até
duas horas após o seu término. Apesar de causar importante desconforto ao paciente, na grande maioria das vezes a reação é benigna, não colocando em risco a vida
do paciente.

A RFNH é relacionada com a presença de anticorpos do receptor dirigidos contra antígenos leucocitários ou plaquetários presentes na unidade transfundida. Os anticorpos mais frequentemente envolvidos são dirigidos contra antígenos do sistema HLA e antígenos específicos dos granulócitos. A RFNH decorrente da transfusão de concentrado de plaquetas também tem sido relacionada à infusão de citocinas e modificadores da resposta biológica que se acumulam na unidade transfundida durante o período de estoque. Esses mediadores biológicos são produzidos primariamente por leucócitos presentes no hemocomponente. Uma vez que febre também pode ser a manifestação inicial de outras reações transfusionais potencialmente graves como hemólise aguda e contaminação bacteriana do hemocomponente, a causa do aumento da temperatura deve ser investigada e tratada adequadamente para prevenir uma evolução fatal. O diagnóstico de RFNH somente deve ser feito após exclusão das outras causas de febre relacionadas com a transfusão. Com o aparecimento dos sintomas, a transfusão deve ser imediatamente interrompida, e o paciente, tratado com antitérmico. O quadro é autolimitado e dura cerca de 2-3 horas, mesmo se não tratado. A administração de antipiréticos previamente à transfusão tem sido utilizada na profilaxia da RFNH em pacientes que apresentaram duas ou mais reações anteriores. No entanto, sua eficácia não está totalmente estabelecida. Reações febris podem ser prevenidas transfundindo-se componentes sanguíneos desleucocitados pré-estoque.

Lesão pulmonar aguda relacionada com transfusão

Injúria pulmonar aguda relacionada com a transfusão (TRALI) é uma insuficiência respiratória aguda que ocorre dentro de poucas horas após a transfusão, caracterizada por dispneia e hipoxemia devidas a edema pulmonar não cardiogênico. A incidência real dessa complicação não é muito bem conhecida. Sua frequência é estimada em 1 caso para cada 5.000-190.000 transfusões. Embora o mecanismo preciso de sua fisiopatologia ainda seja desconhecido, existem dados suficientes para afirmar que se trata de um evento imunologicamente mediado. Na maioria das vezes, os anticorpos envolvidos com o desencadeamento da TRALI são do doador e dirigidos contra antígenos do sistema HLA ou antígenos específicos de neutrófilos do receptor. Esses anticorpos estão presentes no hemocomponente transfundido e podem reagir com leucócitos do receptor. Mais raramente, anticorpos presentes no soro do receptor podem interagir com leucócitos do doador e desencadear o mesmo evento. Mais recentemente, produtos lipídicos biologicamente ativos e citocinas também têm sido implicados na patogênese da TRALI. Essas substâncias se acumulam no hemocomponente durante o estoque e seriam capazes de aglutinar leucócitos, com consequente dano ao endotélio capilar pulmonar do receptor.

A TRALI é associada com a transfusão de componentes sanguíneos que contenham plasma, mesmo que em pequenos volumes. Portanto, pode ocorrer após transfusão de sangue total, concentrado de glóbulos vermelhos, concentrado de plaquetas, concentrado de granulócitos, plasma e crioprecipitado. TRALI deve ser considerada em todo receptor de sangue ou hemocomponente que desenvolver insuficiência pulmonar aguda associada a achados radiológicos compatível com edema pulmonar agudo, sem evidência de insuficiência cardíaca ou sobrecarga circulatória. Clinicamente caracteriza-se por edema pulmonar bilateral, hipoxemia, taquicardia, febre, hipotensão arterial e cianose. Todos esses sinais e sintomas aparecem durante ou em até seis horas após o início da transfusão. Em contraste com a sobrecarga circulatória, os pacientes com TRALI apresentam pressão venosa central normal e pressão capilar pulmonar normal ou baixa.

Não há uma terapêutica específica para a TRALI. O tratamento é apenas de suporte ventilatório e deve ser instituído o mais precocemente possível. Em quase todos os casos, a suplementação de oxigênio é necessária. Se a hipoxemia for grave, estará indicada intubação oro-traqueal com ventilação mecânica. Corticosteroides não têm nenhum valor no tratamento e na evolução do quadro. O uso de diurético não está indicado, uma vez que a fisiopatologia envolve injúria na microvasculatura e não sobrecarga de volume.

Pevenção: evitar o uso transfusional de hemocomponentes que contenham alto conteúdo plasmático (unidades plasmáticas e concentrados de plaquetas) prevenientes de doadoras com duas ou mais gestações pregressas.

Reação urticariforme

Urticária é uma das reações transfusionais mais frequentes, ocorrendo em 1-3% das transfusões. Pode ocorrer em consequência da transfusão de qualquer tipo de hemocomponente que contenha plasma. Os sintomas mais comuns são urticária e prurido cutâneo. O comprometimento é de intensidade variável, podendo ser localizado ou extenso e confluente. Em casos mais graves, pode ocorrer edema de laringe que se traduz clinicamente por aparecimento de rouquidão, estridor e dificuldade respiratória. Também pode haver acometimento de vias aéreas inferiores com broncoespasmo, causando sibilos, dispneia, cianose, dor retroesternal e ansiedade. Envolvimento gastrintestinal pode levar ao desenvolvimento de náuseas, vômito, dor abdominal e diarreia.

A reação urticariforme típica é uma forma de hipersensibilidade cutânea, deflagrada pela exposição do receptor a uma substância solúvel presente no plasma do doador contra a qual ele foi previamente sensibilizado. O diagnóstico diferencial inclui reações a outros alérgenos frequentes no ambiente hospitalar.

Após seu início, a transfusão deve ser interrompida, porém o acesso venoso deve ser mantido. Reações alérgicas de leve a moderada gravidade geralmente respondem bem à administração de anti-histamínicos e corticosteroides. Reações mais graves podem exigir a administração de epinefrina. Em casos com edema de laringe, a intubação oro-traqueal pode ser necessária para manter a via aérea superior pérvia. Oxigênio deve ser administrado no tratamento da dispneia e da hipoxemia.

A administração de anti-histamínicos uma hora antes da transfusão pode prevenir o aparecimento de reações urticariformes leves ou moderadas. Reações mais graves e recorrentes podem ser prevenidas com a administração de hemocomponentes lavados.

Reação anafilática

A reação anafilática pode ser desencadeada mesmo após a infusão de pequeno volume do hemocomponente. O início do quadro é abrupto, caracterizado por sintomas gastrintestinais como náuseas, dor abdominal e vômito, associados a profunda hipotensão arterial, acompanhada de síncope. O paciente pode ainda apresentar arritmias cardíacas, tosse, broncoespasmo, dispneia, urticária e eritema generalizado. Embora possam ocorrer calafrios, febre raramente é observada.

A instalação rápida de um quadro grave de sintomas gastrintestinais, associado a colapso circulatório na ausência de febre, auxilia no diagnóstico diferencial da reação anafilática de outras reações, como reação hemolítica aguda ou septicemia.

Essas manifestações parecem refletir atividade generalizada de IgE, embora esses anticorpos possam não ser detectáveis no soro do paciente com a reação.

A causa da reação anafilática pode estar associada à presença de anticorpos dirigidos contra a imunoglobulina classe A (IgA) em pacientes com deficiência congênita dessa classe de imunoglobulina. Se a deficiência de IgA for afastada, outras proteínas plasmáticas devem estar relacionadas com a reação anafilática. Independentemente da causa, o tratamento deve-se iniciar com a interrupção imediata e definitiva da transfusão e manutenção de uma via intravenosa com solução salina e epinefrina subcutânea.

Contaminação bacteriana do hemocomponente

A contaminação bacteriana de hemocomponentes, especialmente de concentrado de plaquetas, é a principal causa de transmissão de agentes infecciosos pela transfusão e é considerada a terceira principal causa de morte diretamente relacionada com a transfusão¹⁵.

Na grande maioria dos casos de contaminação bacteriana, o próprio doador é a fonte do patógeno contaminante, quer seja através da pele, no ato da punção venosa, quer seja por conta de bacteremias não detectadas clinicamente durante a triagem clínica. Mais raramente, a fonte de contaminação bacteriana pode ser a própria bolsa de coleta ou contaminação do produto durante o processamento. A multiplicação bacteriana é mais frequente em componentes estocados à temperatura ambiente, especialmente quando o material utilizado para a confecção da bolsa de armazenamento do hemocomponente é permeável à passagem de gás. O estoque sob essas condições de temperatura favorece o crescimento de organismos Gram-positivos. Em contraste, os organismos que se multiplicam em componentes estocados à temperatura entre 1°C e 6°C são geralmente Gram-negativos.

O quadro clínico decorrente da transfusão de um hemocomponente com contaminação bacteriana pode resultar em choque, insuficiência renal, coagulação intravascular e evoluir para o óbito. A mortalidade é alta e
depende do tipo de componente envolvido, da identidade
e quantidade do patógeno infundido e da condição clínica e imunológica prévias do paciente. Havendo suspeita
de contaminação bacteriana, a transfusão deve ser imediatamente interrompida. Amostras da bolsa e do receptor
devem ser colhidas para realização de coloração de Gram
e teste microbiológico em meio aeróbio e anaeróbio. Resultados positivos nas amostras da bolsa, especialmente se
o patógeno identificado na bolsa também for encontrado
na amostra no receptor, confirmam o diagnóstico.

Pevenção: aferir a temperatura dos candidatos antes da doação de sangue; realizar uma antissepsia rigorosa no local da venopunção; desprezar os primeiros 30-40 mL do sangue doado e utilizá-los para realização dos testes obrigatórios por lei; armazenar os hemocomponentes produzidos em condições adequadas e realizar um teste microbiológico nos hemocomponentes estocados à tempartura ambiente antes da sua liberação.

Hemólise causada por agentes físicos ou químicos

Hemólise em componentes sanguíneos pode ser produzida por agentes químicos ou físicos. A exposição do hemocomponente a temperaturas não apropriadas, como o congelamento de eritrócitos sem a adição de um agente crioprotetor, ou o aquecimento a uma temperatura igual ou superior a 50°C, pode levar à lise inadvertida dos eritrócitos. Drogas e soluções hipo ou hipertônicas, quando misturadas ou infundidas simultaneamente com glóbulos vermelhos, também levam à hemólise. O uso de bombas peristálticas (circulação extracorpórea), manguitos de pressão (utilizados na infusão de hemocomponente) e agulhas de pequeno calibre podem levar à hemólise mecânica.

Na maioria das vezes, os pacientes transfundidos com componente sanguíneo com alto grau de hemólise apresentam apenas hemoglobinemia e hemoglobinúria assintomática. Sinais e sintomas relacionados com hemólise de causa imune, como febre, tremores e calafrios, geralmente estão ausentes. Em raros casos, na dependência da quantidade de hemoglobina livre infundida, pode haver comprometimento da função renal no receptor.

Doença do enxerto contra o hospedeiro pós-transfusional

É uma reação quase sempre fatal e que resulta da reação de linfócitos T do doador presentes no componente transfundido contra antígenos do receptor. Pacientes de risco para o aparecimento de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) pós-transfusional são pacientes submetidos ao transplante de medula óssea, neonatos prematuros, receptores de transfusões intrauterinas e pacientes que recebem hemocomponentes de doadores que guardam parentesco de primeiro grau.

Os orgãos mais acometidos são pele, fígado, medula óssea e trato gastrintestinal. Os sinais e sintomas mais frequentes são: rash cutâneo eritematoso, diarreia, anormalidades da função hepática e pancitopenia Não há tratamento. Profilaxia: Gama irradiação do hemocomponente. A leucodepleção ou leucorredução do hemocomponente sem irradiação gama não garante a prevenção da DECH pós-transfusional

Aféreses terapêuticas

Aférese é um procedimento no qual o sangue total de um doador ou de um paciente é removido, separado em componentes por meio de um equipamento automatizado (separadores celulares), permitindo que um ou mais componentes sejam retidos, enquanto os elementos remanescentes retornam ao doador ou paciente. De acordo com o componente removido, a aférese pode ser classificada em plasmaférese, citaférese ou aférese seletiva (quando apenas uma substância presente no plasma é retida, e não o plasma como um todo). Pode ser utilizada com finalidade terapêutica ou para obtenção de um hemocomponente com finalidade transfusional.

Os procedimentos de aférese terapêutica têm como objetivo a remoção de um elemento patogênico presente no sangue. Esse elemento anômalo ou presente em concentração anormal no sangue e relacionado com a patogênese da doença pode ser uma proteína plasmática, uma imunoglobulina, uma lipoproteína, eritrócitos, leucócitos, plaquetas etc. Como o procedimento pode ser utilizado no tratamento de inúmeras doenças de naturezas diversas, e na maioria delas não existem trabalhos prospectivos e randomizados definindo o real papel terapêutico da aférese, a Sociedade Americana de Aférese (ASFA) e a Associação Americana de Bancos de Sangue (AABB), baseadas em evidências, classificaram as doenças com possibilidade de tratamento por aférese em quatro categorias (Quadro 4)¹⁶.

Avaliação de novo paciente

As seguintes questões devem ser consideradas ao se avaliar um novo paciente candidato ao tratamento com aférese terapêutica:

- 1. Racional: a análise inicial deve incluir o racional para indicação do procedimento de aférese; uma breve discussão sobre os resultados de estudos publicados previamente; os riscos do paciente e em qual categoria ASFA 2013 a patologia se classifica. As seguintes perguntas devem ser feitas: Qual é a patogênese da doença? Qual modalidade de aférese terapêutica é a mais apropriada para o caso? Quais outras opções terapêuticas devem ser discutidas?
- 2. Impacto: avaliar o impacto do procedimento de aférese nas outras patologias do paciente e nas medicações que ele está recebendo. Qual é a condição clínica do paciente com relação a função renal, cardiovascular, pulmonar e coagulação? Quais exames laboratoriais basais são relevantes e devem ter seus resultados avaliados antes do início do tratamento?
- Aspectos técnicos: definir tipo de anticoagulante e fluido de reposição a ser utilizado, acesso vascular e volume sanguíneo que será processado em cada procedimento.

Categoria	Descrição	
'	Inclui doenças em que a aférese é terapia de primeira escolha, aplicada isoladamente ou em associação com outras modalidades terapêuticas (p. ex., troca plasmática na síndrome de Guillain-Barré, troca plasmática na miastenia gravis)	
11	Inclui doenças em que a aférese é aceita como terapia de segunda linha, aplicada isoladamente ou em associação com outras modalidades terapêuticas (p. ex. troca plasmática na encefalomielite aguda disseminada refratária ao tratamento com corticosteroide, fotoférese no tratamento da DECH refratária)	
III Inclui doenças em que a eficácia e o risco/b da terapia com aférese ainda não estão esta A decisão deve ser individualizada para cade ex., troca plasmática no tratamento da sepse		
IV	Inclui doenças nas quais as evidências publicadas demonstram ou sugerem que a aférese é ineficaz no tratamento (p. ex., troca plasmática no tratamento da artrite reumatoide)	

 Plano terapêutico: planejar previamente o número e a frequência dos procedimentos terapêuticos.

- Resultados: parâmetros clínicos e laboratoriais devem ser estabelecidos para monitorar a eficácia do tratamento. Critérios para descontinuidade do tratamento também devem ser previamente definidos.
- 6. Local para realização dos procedimentos: de acordo com a condição clínica e a gravidade do quadro, deve ser estabelecido previamente o local onde os procedimentos serão realizados: unidade de terapia intensiva, unidade de internação, ambulatório etc.

Plasmaférese ou troca plasmática

O objetivo do procedimento de troca plasmática é remover uma proteína, anticorpo, complexo de alto peso molecular ou outra substância solúvel presente no plasma e relacionada com a patogênese da doença. Adicionalmente, a troca plasmática também pode ser utilizada para repor uma substância normal que se encontra deficiente no paciente, como uma enzima ou um fator de coagulação¹⁷⁻¹⁹.

Volume de troca, frequência e número total de procedimentos

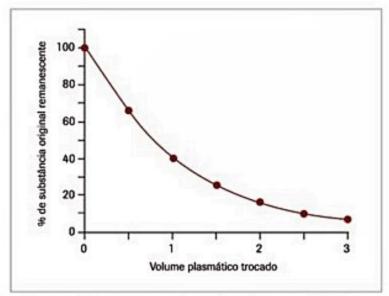
A remoção contínua do plasma que ocorre durante um procedimento de troca plasmática leva à redução progressiva na concentração de várias substâncias plasmáticas. A eficácia do procedimento em remover uma determinada substância patológica depende da concentração plasmática, do volume sanguíneo processado, da troca entre os compartimentos intra e extravascular e do metabolismo da substância.

Uma vez que durante a troca plasmática a redução da concentração sérica das substâncias segue um modelo logarítmico, o procedimento é mais eficiente no seu início e menos eficiente no final. Em tese, a troca de um volume plasmático levará à redução de aproximadamente 2/3 da concentração inicial da substância. Por essa razão, o volume de troca geralmente é limitado em 1 – 1,5 volume plasmático por procedimento. Trocas maiores trarão pequeno acréscimo na eficiência da remoção, com maior risco de desencadear efeitos indesejáveis diretamente relacionados com o procedimento (Figura 1).

O índice de equilíbrio entre o espaço extra e o intravascular da substância a ser removida, o seu grau de síntese e fração de catabolismo, ditarão o intervalo ideal entre as sessões de plasmaférese. O tipo de patologia e a resposta clínica e laboratorial do paciente indicarão o número total de sessões que devem ser realizadas para se obter o efeito terapêutico desejado²⁰.

Fluido de reposição

Durante um procedimento de troca plasmática, o volume de plasma removido é simultaneamente substituí-



■ Figura 1. Relação entre o volume plasmático removido durante a plasmaférese e a porcentagem remanescente no plasma de uma determinada substância.

Fluido de reposição	Vantagens	Desvantagens	Indicações
Plasma fresco congelado	Iso-oncótico Mantém níveis normais de complemento, imunoglobulinas, fatores da coagulação, anticoagulantes naturais, ADAMTS-13 e outras proteínas	Risco de transmissão de doenças infecciosas Reações alérgicas Sobrecarga de citrato Compatibilidade ABO necessária	Púrpura trombocitopénica trombótico Púrpura pós-transfusional Doença hepática grave Coagulação intravascular disseminada
Solução fisiológica 0,9%	Baixo custo Hipoalergênico Isento de risco de transmissão de doenças infecciosas	Hipo-oncótico Isento de proteínas, fatores da coagulação, complemento, imunoglobulinas e outras proteínas plasmáticas	Utilizado em procedimentos destinados à redução da viscosidade plasmática
Solução de albumina 5%	Iso-oncótica Não contém mediadores inflamatórios Isento de risco de transmissão de doenças infecciosas	Alto custo Isento de fatores da coagulação, complemento, Ig e outras proteínas plasmáticas	Todas as outras situações, representando o fluido de reposição utilizado em cerca de 90% dos procedimentos de plasmaférese

do por um determinado fluido de reposição. Os fluidos mais comumente utilizados para reposição do volume plasmático removido, suas vantagens, desvantagens e indicações estão resumidos no Quadro 5. Apesar de a reposição geralmente ser isovolumétrica, o procedimento de troca plasmática permite uma flexibilidade no volume de reposição de acordo com as condições clínicas do paciente. Balanços hídricos positivos ou negativos podem ser estabelecidos em qualquer momento do procedimento, caso as condições hemodinâmicas do paciente assim exigirem²¹.

Embora na grande maioria dos procedimentos de troca plasmática o volume de plasma removido seja reposto com soluções isentas de fatores da coagulação e

Patologias	Categoria
	ASFA 2013
Doenças hematológicas	Town
Púrpura trombocitopênica trombótica	1
Púrpura pós-transfusional	1
Infusão de células progenitoras hematopoéticas com incompatibilidade ABO maior	11
Inibidor de fator da coagulação	H
Hiperviscosidade secundária a gamopatias monoclonais	п
Mieloma múltiplo e injúria renal aguda	II
Anemia aplástica ou aplasia pura de série vermelha	III
Doenças neurológicas	
Síndrome de Guillain-Barré	1
Polirradiculoneurite desmielinizante inflamatória crônica	1
Miastenia gravis	1
Polineuropatia paraproteinémica (IgG/IGA)	1
Polineuropatia paraproteinêmica (IgM)	11
Coreia de Sydenham	11
Síndrome miastênica de Eaton Lambert	II
Encefalite de Rassmussen	III
Doenças renais	
Síndrome de Goodpasture	1
Granulomatose de Wegener	11
Glomerulonefrite rapidamente progressiva	11
Giomeruloesclerose focal segmentar	III
Síndrome hemolítica urêmica idiopática	III
Doenças autoimunes e reumatológicas	
Crioglobulinemia	1
Lúpus eritematoso sistêmico (outras manifestações que não nefrite)	ш
Esclerose sistémica progressiva	III

Quadro 6. Principais indicações de aférese ter modalidade troca plasmática (continuação)	apoutu,
Nefrite lúpica	IV
Doenças metabólicas	
Doença de Refsum	1
Hipercolesterolemia familiar heterozigótica	- 11
Falência hepática aguda	111

imunoglobulinas (solução de albumina 5%), correções específicas de deficiências proteicas induzidas pelo tratamento com plasmaférese raramente são necessárias. No entanto, pacientes submetidos a múltiplas sessões em curto período podem apresentar hipofibrinogenemia e/ou queda dos níveis plasmáticos de IgG. Na primeira condição, a infusão de crioprecipitado após o procedimento deve ser considerada quando os níveis séricos de fibrinogênio cairem abaixo de 70 mg/dL. No caso de hipogamaglobulinemia, embora a reposição não esteja ainda totalmente estabelecida, alguns autores utilizam a infusão de 0,4 g/kg de gamaglobulina intravenosa (IVIG) para pacientes com níveis plasmáticos de IgG < 200 mg/dL, particularmente se o paciente estiver em uso de corticosteroides e/ou outros imunossupressores.

As principais indicações de tratamento com troca plasmática e suas respectivas classificações de acordo com as categorias ASFA 2013 podem ser vistas no Quadro 6¹⁶.

Citaféreses

O objetivo de um procedimento de citaférese é remover leucócitos, eritrócitos ou plaquetas anormais ou presentes no sangue em número excessivo. As principais indicações de citaféreses e suas respectivas classificações de acordo com as categorias ASFA 2013 podem ser vistas no Quadro 7²²⁻²⁶.

Patologia	Procedimento	ASFA 2013
Hiperleucocitose	Leucaférese	1
Trombocitose sintomática	Trombocitaférese	11
Anemia falciforme + síndrome toráxica aguda	Troca de volume hemático	ı
Anemia falciforme + profilaxia de acidente vascular cerebral	Troca de volume hemático	11
Eritrocitose ou policitemia vera sintomáticas	Troca de volume hemático	п
Malária grave ou babesiose	Troca de volume hemático	

Referências bibliográficas

- Caderno de Informação: Sangue e Hemoderivados/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Hospitalar e de urgência, 7 ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos+-+Comercializacao++Pos+-+Uso/Hemovigilancia/Assunto+de+Interesse/Legislacao. Acesso em 17 de janeiro de 2015, às 16h30.
- Portaria nº 2712, de 12 de novembro de 2013 Brasilia: Ministério da Saúde.
- Guia para uso de Hemocomponentes/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- Klein HG, Spahn DR, Carson, JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. Lancet. 2007;370:415-26.
- Mintz PD, Transfusion therapy: clinical principles and practice. 2 ed. Bethesda: American Association of Blood Banks; 2005
- Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB, Ann Intern Med. 2012;157:49-58.
- Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. Ann Intern Med. 2015;162:205-213
- Marwaha N, Sharma RR. Consensus and controversies in platelet transfusion. Transfus Apher. 2009;41(2):127-33.
- Thiagarajan P, Afshar-Kharghan V. Platelet transfusion therapy. Hematol Oncol Clin North Am. 2013;27(3):629-43.
- O'Shaughnessy DF¹, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S, et al. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. Br J Haematol. 2004;126(1):11-28.
- Popovski, MA. Transfusion reactions. 2 ed. Bethesda: American Association of Blood Banks; 2001.

- Fabron Jr A. Reações transfusionais agudas. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Tratado de hematologia. São Paulo: Atheneu; 2013.
- Mendrone Jr A. Transfusão sanguínea. In: Lopes AC. Diagnóstico e tratamento volume 2. Barueri: Manole; 2006. p.895-926.
- Palavecino EL, Yomtovian RA, Jacobs MR. Bacterial contamination of platelets. Transfus Apher Sci. 2010;42(1):71-82.
- Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. J Clin Apher. 2013;28(3):145-284.
- Davenport RD. Therapeutic apheresis. In: Roback JD, Combs MR, Grossman BJ, Hillyer CD, eds. AABB technical manual. 16 ed. Bethesda: AABB Press; 2008. p.697-713.
- Dierickx D, Macken E. The ABC of apheresis. Acta Clin Belg. 2015;70(2):95-9.
- Okafor C, Ward DM, Mokrzycki MH, Weinstein R, Clark P, Balogun RA. Introduction and overview of therapeutic apheresis. J Clin Apher. 2010;25(5):240-9.
- Shelat SG. Practical considerations for planning a therapeutic apheresis procedure. Am J Med. 2010;123(9):777-84.
- Crookston KP, Simon TL. Physiology of apheresis. In: MacLeod BC, Price TH, Weinstein R, eds. Apheresis: principles and practices. 2 ed. Bethesda: AABB Press; 2003. p.71-90.
- Ganzel C, Becker J, Mintz PD, Lazarus HM, Rowe JM. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: Practice management. Blood Rev. 2012;26(3):117-22.
- Oberoi S, Lehrnbecher T, Phillips B, Hitzler J, Ethier MC, Beyene J, et al. Leukapheresis and low-dose chemotherapy do not reduce early mortality in acute myeloid leukemia hyperleukocytosis: a systematic review and meta-analysis. Leuk Res. 2014;38(4):460-8.
- Blum W, Porcu P. Therapeutic apheresis in hyperleukocytosis and hyperviscosity syndrome. Semin Thromb Hemost. 2007;33(4):350-4.
- Greist A. The role of blood component removal in essential and reactive thrombocytosis. Ther Apher. 2002;6(1):36-44.
- Ward DM. Conventional apheresis therapies: a review. J Clin Apher. 2011;26(5):230-8.

Oncologia

Editores:

Paulo Marcelo Gehm Hoff, Jorge Sabbaga

- 1 Bases da carcinogênese e da genética do câncer
- 2 Epidemiologia do câncer
- 3 Estadiamento do câncer
- 4 Prevenção primária e secundária do câncer
- 5 Tratamento cirúrgico
- 6 Quimioterapia
- 7 Radioterapia
- 8 Drogas moleculares

- 9 Hormonioterapia do câncer de mama
- 10 Hormonioterapia em câncer de próstata
- 11 Toxicidades do tratamento e seu manejo
- 12 Urgências oncológicas
- 13 Câncer de próstata
- 14 Câncer do pulmão
- 15 Câncer de colo de útero
- 16 Sarcomas: partes moles e ósseos





Bases da Carcinogênese e da Genética do Câncer

Jorge Sabbaga

SUMÁRIO

Introdução, 388

Alterações genômicas na carcinogênese, 388

Translocação cromossômica, 388

Amplificação gênica, 389

Mutação pontual, 389

Deleção cromossômica, 390

Causas para a carcinogênese, 390

Hereditariedade e câncer, 391

Considerações finais, 392

Referências bibliográficas, 392

Introdução

Quando, por qualquer técnica, um câncer é reconhecido, o que de fato se identifica é uma formação tecidual composta por um amontoado de células que proliferam de maneira desordenada. Essa desordem se dá tanto do ponto de vista quantitativo como qualitativo. Células cancerosas proliferam em uma quantidade de vezes bastante maior do que as células normais (formando o tumor) e não respeitam limites territoriais, passando a colonizar outros órgãos que não aqueles de que eram originários (formando as metástases).

A aquisição dessas propriedades (carcinogênese) se processa gradualmente e à custa de alterações estruturais no genoma dessas células que se acumulam ao longo da vida de determinado clone celular. Algumas dessas alterações ocorrem por acaso, outras são facilitadas. A maioria não gera mudanças fenotípicas relevantes, mas outras conferem à célula uma vantagem proliferativa que faz com que o clone derivado da portadora passe a predominar no tecido. O acúmulo de múltiplas alterações moleculares estruturais fenotipicamente relevantes em um mesmo clone celular acaba por produzir uma célula com capacidade infinita de proliferação e apta para colonizar outras partes do corpo. Assim, a análise molecular de uma célula obtida de determinada metástase acusará múltiplas (centenas) alterações genômicas. A maioria delas não se relaciona com o fenótipo maligno da célula e compõe o conjunto de alterações irrelevantes, casualmente acumuladas por aquele clone celular. Outras foram selecionadas e fixadas ao longo da vida do clone e estão presentes na metástase porque foram determinantes para sua formação. Às primeiras (irrelevantes) costuma-se denominar alterações passageiras. De maneira oposta, as alterações moleculares envolvidas e responsáveis pelo processo carcinogenético são denominadas alterações direcionadoras¹.

Alterações genômicas na carcinogênese

As alterações estruturais direcionadoras e passageiras frequentemente encontradas no genoma da célula cancerosa são basicamente de quatro tipos. A saber: translocação cromossômica (ou recombinação), amplificação gênica, mutação pontual e deleção cromossômica. A mesma alteração em porcentagem significativa de tumores de um mesmo tipo denuncia um possível papel direcionador. Por outro lado, a inconstância da detecção em tumores similares e mesmo em diferentes frações de um mesmo tumor (tumor primário e metástases, p. ex.) apontam para o caráter passageiro da alteração.

Translocação cromossômica

A translocação cromossômica é um processo no qual um determinado segmento cromossômico se desloca do seu locus original e se insere em outra parte do genoma. Essa alteração pode ocasionar duas consequências diferentes. A inserção de um gene completo em um sítio cromossômico que não o seu impõe a este gene o controle por um outro promotor, desregulando positiva ou negativamente sua função. Quebras gênicas com inserções errôneas também podem ocasionar a formação de genes novos, que codificam para proteínas com funções diferentes, não originariamente presentes no repertório proteico da célula. O primeiro mecanismo é o responsável, por exemplo, pela geração do linfoma de Burkitt, no qual o gene Myc está sempre translocado para o cromossomo 14 ou para o 22². Esse gene codifica um fator de transcrição envolvido na regulação positiva do ciclo celular. Quando translocado para regiões específicas desses diferentes cromossomos Myc, passa a ser regulado por promotores de genes que codificam para cadeias pesadas (cromossomo 14) ou leves (cromossomo 22) das imunoglobulinas. Se essa translocação acidentalmente ocorrer em linfócitos B, células nas quais esses promotores estão bastante ativados, o gene Myc passa a ser anormalmente expresso.

Um clássico exemplo de neoplasia ocasionada pelo segundo mecanismo citado, no qual por translocação cromossômica é produzido um gene novo, é o da leucemia mieloide crônica (LMC). A união por translocação de parte do gene Abl localizado no braço longo do cromossomo 9 com uma região específica do cromossomo 22 denominada bcr, ocasiona a formação de um gene híbrido que codifica para uma proteína nova, normalmente não sintetizada na célula. Essa proteína, assim como sua contraparte normal (codificada pelo gene Abl não translocado), regula a proliferação da célula-tronco hematopoética3. Diferentemente da proteína selvagem (normal), porém, a introdução de novos aminoácidos decorrente da fusão gênica faz com que sua atividade catalítica de fosforilar outras moléculas no aminoácido tirosina (atividade tirosina quinase) aumente muito. O incremento proliferativo do tecido mieloide na LMC decorre basicamente da maior função da proteína Abl adquirida pela forma fundida.

Não foi por acaso que ambos os exemplos apresentados referem-se a doenças neoplásicas hematológicas. De fato, as translocações cromossômicas, diferentemente das demais alterações que serão apresentadas neste capítulo, estão muito mais frequentemente envolvidas na gênese de tumores oriundos do tecido mesenquimal, como leucemias, linfomas e sarcomas. Exceções, porém, existem e as mais importantes são as encontradas em formas raras do adenocarcinoma de pulmão, nas quais translocações dos genes ROS1 ou Alk são determinantes na carcinogênese.

Amplificação gênica

A amplificação de determinado segmento cromossômico, aumentando em várias vezes a quantidade de um mesmo gene no genoma, também é uma alteração estrutural frequentemente envolvida na formação de tumores. Embora a hiperexpressão de um gene nunca se processe por essa estratégia em tecidos humanos normais, esse fenômeno é constantemente observado no genoma de células neoplásicas⁴. Aumentos exponenciais da quantidade de determinadas moléculas na célula cancerosa são obtidos por genes que se amplificam – são muitos os exemplos.

Um subtipo bastante agressivo de câncer de mama tem a sua carcinogênese claramente influenciada pela amplificação de um gene conhecido por HER2 (ou ErbB2)⁵. Esse gene codifica para uma proteína da superfície celular da família dos receptores para o fator de crescimento epitelial (EGF). Embora não exista ligante conhecido para HER2, os demais receptores dessa família, quando acoplados com seus respectivos ligantes, só se ativam se dimerizados com outros receptores de EGF. Células nas quais o gene HER2 esteja amplificado expressam uma quantidade muito maior desse receptor na superfície, facilitando a dimerização dos demais receptores e, portanto, aumentando a sinalização para a proliferação celular. Medicações capazes de inativar especificamente a molécula de HER2 foram desenvolvidas e são ferramentas fundamentais para o tratamento desses tipos de tumores.

Exemplos de neoplasias nas quais a amplificação de genes faz parte da carcinogênese incluem tipos específicos de tumores de pulmão e estômago (gene Met), esôfago (gene Myc), entre outros⁶.

Mutação pontual

Por mutação pontual se entende a situação na qual a sequência de bases que compõe um gene, ou mesmo uma região regulatória extragênica, se altera em função da troca de uma das bases nitrogenadas por outra, mudando o código genético. Se em determinado gene a troca de bases mantém no códon em questão a codificação para o mesmo aminoácido, a mutação é dita silenciosa e não produz alterações fenotípicas. Muitas vezes, no entanto, a base nitrogenada trocada altera a codificação do aminoácido ocasionando erros de vários tipos.

Mutações pontuais podem levar, por exemplo, à formação de uma proteína de tamanho menor por transformar um códon codificador qualquer (p. ex., CAA = glutamina) em um códon de terminação (TAA) que indica, no mRNA (UAA), o término da tradução proteica e a consequente síntese de uma molécula truncada. Mutações pontuais podem também ocasionar alterações na maneira como os códons são identificados (de 3 em 3 bases), mudando a fase de leitura no mRNA e corrompendo completamente a configuração do gene. Por fim, a simples mudança de uma base nitrogenada ocasionando uma única alteração no aminoácido correspondente pode gerar, na proteína completa, mudanças funcionais que direcionam a célula à carcinogênese.

Cerca da metade dos tumores do intestino grosso apresenta mutações pontuais em genes que codificam para proteínas da família Ras. Essas proteínas são moléculas citoplasmáticas envolvidas na transdução de sinais responsáveis para a proliferação celular. Quando alteradas, por mutações pontuais específicas nos seus genes, as proteínas da família Ras se mantém constitutivamente ativadas, independentemente do estímulo externo para proliferação. Tumores de cólon, cujas células apresentam mutação em genes Ras, apresentam pior prognóstico e são resistentes à terapêutica com determinados agentes antineoplásicos⁷.

Uma porcentagem menor, porém significativa de casos de adenocarcinoma pulmonar, também é causada por mutações pontuais no gene que codifica para o receptor de EGF na célula do epitélio brônquico. Essas mutações conferem a esse receptor a capacidade de se ativar de maneira independente do ligante, ocasionando à célula portadora também um constante estímulo proliferativo. Curiosamente essas mutações são encontradas com mais frequência em tumores de pulmão de pacientes que nunca fumaram e conferem à neoplasia uma forte sensibilidade a drogas orais que bloqueiem a atividade do receptor de EGF⁸. Como visto, várias perturbações gênicas podem advir de mutações pontuais. Às vezes toda função do gene é corrompida e nenhuma proteína é produzida pelo alelo mutado. Quando esse processo ocorre, a consequência é a mesma da produzida pela alteração a ser discutida a seguir.

Deleção cromossômica

Segmentos genômicos contínuos, contendo um ou múltiplos genes, podem ser perdidos ao longo da vida de um clone celular, caracterizando o que se entende por deleção cromossômica. Na maioria das vezes poucas ou nenhuma alteração fenotípica é produzida na célula, em função do fato de que o outro alelo, em geral, se mantém íntegro. Apenas quando uma nova alteração se processa no alelo intacto, a falta do segmento deletado se faz sentir. Quando o produto do gene deletado é uma proteína envolvida na regulação negativa do ciclo celular, por exemplo, e o gene presente no alelo não deletado sofre também uma alteração funcional de maneira a também não codificar a proteína em questão, a célula passa a ficar deficiente dos mecanismos que inibem a proliferação celular. Esse processo constitui-se em um dos principais mecanismos envolvidos nos casos de transmissão hereditária de tumores. A propensão a desenvolver tumores, como o retinoblastoma, se dá em razão de que a perda por deleção de um dos alelos desse gene (localizado no braço longo do cromossomo 13) não causa alterações fenotípicas no portador, uma vez que o outro alelo funcionante mantém, em níveis suficientes, a transcrição de mRNA para a proteína Rb. Dessa maneira, pessoas podem nascer sem um dos genes Rb e terem um fenótipo normal. A proteína Rb, produto desse gene, participa de um dos principais mecanismos para frear o ciclo celular⁹, e se por qualquer razão o segundo alelo também se altera (nova deleção, mutação pontual etc.) o ciclo celular se ativa e inicia-se a carcinogênese.

Importante notar que as alterações descritas influenciam na formação das neoplasias de maneiras distintas. Translocações e amplificações acarretam aumento na atividade da proteína a ser codificada. Os genes envolvidos na carcinogênese por essas alterações têm as proteínas sintetizadas, em maior quantidade ou de forma mais ativa de modo que a função da proteína se torna aumentada. Pelo fato das proteínas interferirem positivamente na carcinogênese, esses genes são chamados oncogenes.

Nas deleções, como explicado, o que ocorre é o contrário. A perda da função gênica é que direciona a célula para a formação do câncer. Deleções causam a perda completa ou a diminuição da atividade de uma proteína importante para frear a divisão celular. Pelo fato de essas proteínas interferirem na carcinogênese quando diminuídas ou ausentes, os genes que as codificam são denominados genes supressores de tumor. No caso das mutações pontuais, ambos os fenômenos podem ocorrer. Oncogenes podem ser ativados se a mutação conferir ganho de função (como nos casos descritos com os genes de RAS e EGFR), e genes supressores de tumor podem deixar de funcionar se a mutação resultar da ausência ou da disfunção da proteína a ser codificada.

Causas para a carcinogênese

As alterações genômicas estruturais, descritas na seção anterior, decorrem da ação de agentes que agridem a molécula de DNA ao longo de sua existência no indivíduo. São conhecidas inúmeras substâncias que, quando em contato com o DNA, podem danificá-lo de várias maneiras. Esses danos podem ser tanto quebras completas da molécula na forma de fita dupla, com consequentes eventuais deleções ou translocações, como mesmo a troca de uma única base nitrogenada por outra, produzindo as mutações pontuais. Agentes físicos, como a irradiação solar, e substâncias químicas, como muitas presentes no tabaco, são capazes de, isoladamente, causar essas alterações no genoma. A essas substâncias é dado o nome de carcinógenos¹⁰.

Alguns vírus também podem funcionar como carcinógenos. Muitos deles se integram ao genoma do hospedeiro inserindo o seu DNA em sítios cromossômicos aleatórios, alterando a sequência de bases normais¹¹.

É importante salientar que o próprio metabolismo aeróbico, ao gerar espécies reativas de oxigênio (do inglês, ROS), propicia o aparecimento de carcinógenos endógenos. Muitas ROS são capazes de danificar o genoma humano tornando impossível a existência de uma situação celular desprovida da ação de carcinógenos. Assim danos no DNA em graus diversos são inexoráveis e em parte consequência direta da atividade metabólica celular¹².

Mas, muitas das alterações genômicas encontradas em uma célula neoplásica não decorrem de lesões causadas ao DNA por ação de carcinógenos. A própria divisão celular não consegue duplicar, com absoluta precisão, o genoma humano que contém cerca de 3 × 10° pares de bases nitrogenadas. O pareamento correto dessas bases durante a síntese de uma nova cadeia de DNA na divisão celular é garantido por um sistema enzimático que continuamente identifica e corrige as bases mal pareadas¹³. Mesmo íntegro, esse sistema não é perfeito e permite um escape de pareamentos errados (mutações pontuais) de uma a cada 1010 bases por célula por divisão (se esse sistema não existisse, a taxa mutacional esperada em cada célula por divisão celular seria de uma mutação a cada 10 pares de base). Fica claro que a quantidade de mutações que uma célula apresenta é também função direta do número de divisões que ela sofreu.

Quanto mais idosa for uma pessoa, mais vezes as suas células terão se dividido, de onde se depreende que o envelhecimento é um grande fator de risco para o câncer. O pico de incidência de câncer se dá nas sétima e oitava décadas da vida por duas razões. Primeiro porque, como explicado, múltiplas alterações moleculares são necessárias para que o fenótipo neoplásico se estabeleça e, segundo, porque o número de mutações que naturalmente ocorre aumenta com o tempo de vida da célula.

Situações que impõem às células maior taxa de divisão, como as que ocorrem no epitélio respiratório do tabagista e na mucosa da junção gastroesofágica do portador de refluxo, aumentam também a chance para o acúmulo mutacional. Nesses casos, a constante inflamação nesses órgãos, causada pelo tabaco no pulmão e pelo suco gástrico no esôfago, provoca uma taxa aumentada de morte e reparação tecidual e, portanto, uma quantidade maior de divisão celular. De uma maneira geral, são considerados fatores de risco para o câncer todos os processos biológicos que estimulem a divisão celular em determinado tecido. Assim, por exemplo, a maior exposição da glândula mamária ao estímulo estrogênico (forte estimulante proliferativo) em mulheres que tiveram uma menarca precoce e uma menopausa tardia é um fator de risco conhecido para o câncer da mama. Da mesma maneira, agressões às células do figado provocadas pelos vírus das hepatites B e C ou pelo etilismo levam à morte e a consequente proliferação reparativa hepatocitária, configurando a hepatite crônica ativa, o maior fator de risco conhecido para o desenvolvimento do hepatocarcinoma14.

Hereditariedade e câncer

Tudo o que foi discutido até aqui explica a maneira como o fenótipo neoplásico é transmitido da célula-mãe as descendentes, fazendo com que depois de várias gerações celulares o tumor se estabeleça. Resta, porém, elucidar como é possível o aparecimento de um mesmo tipo de câncer entre pessoas descendentes entre si. Há muito se conhece famílias nas quais vários parentes apresentaram câncer de mama ao longo da vida. O mesmo também é frequentemente observado com outros vários tipos de tumores, como os de ovário, cólon, próstata, melanoma etc.

Sendo o câncer o produto de múltiplas alterações genômicas absolutamente randômicas fica difícil conceber um mecanismo que favoreça a transmissão, de pais para filhos, de uma mesma sequência de eventos moleculares. De fato esse mecanismo não existe e o primeiro conceito que deve ficar inicialmente clarificado é o de que o termo "transmissão genética de câncer" é um termo impreciso. A utilização inadvertida desse termo adultera o conceito correto que é o da "transmissão genética para a predisposição ao câncer".

São duas, conceitualmente, as maneiras com que a predisposição ao câncer pode ser transmitida de forma hereditária. Transmite-se um dos passos (alteração genômica) especificamente importante (mas, não suficiente) para a carcinogênese de determinado tumor, ou se transmite a tendência aumentada para que um indivíduo produza mutações em suas células.

São exemplos de predisposição ao câncer, derivada da herança de um gene determinante para o aparecimento do tumor, a predisposição, entre outras, ao retinoblastoma (já exemplificado), ao tumor renal de células claras, ao carcinoma medular de tireoide e a um tipo de tumor de cólon que acompanha uma síndrome denominada polipose adenomatosa familiar (do inglês FAP). Nesta doença hereditária, os pacientes, entre a 2ª e a 4ª décadas de vida, desenvolvem de centenas a milhares de pólipos em todos os segmentos do intestino grosso15. O câncer de cólon que decorre de FAP não é comum e responde por apenas 1% da totalidade dos tumores colônicos. Embora raros, esses tumores são molecularmente indistintos do câncer de cólon esporádico. Como na maioria dos casos não hereditários de câncer do intestino grosso, o câncer dos pacientes com FAP inicia-se a partir de uma alteração no gene APC. Esse gene codifica para uma proteína citoplasmática que interage com outras duas moléculas: E-caderina (implicada no processo de adesão célula-célula) e beta-catenina (participante da via de sinalização Wnt que controla a divisão celular). Com ambas, a proteína APC atua desestimulando a proliferação. O portador de FAP nasce com o gene APC deletado ou mutado em um dos alelos cromossômicos, o que por si só já o predispõe à formação de pólipos. Ao perder o outro alelo, somaticamente, o pólipo caminha em direção à formação do tumor. A perda da função dessa proteína determina portanto, a formação de pólipos intestinais. Quase a totalidade dos cânceres de cólon esporádicos também se origina de pólipos.

As alterações moleculares que levam do pólipo ao tumor maligno variam de tumor para tumor, mas a formação do pólipo participa de maneira determinante na carcinogênese. Assim, em produzindo uma quantidade muito grande de pólipos (1º passo da carcinogênese colônica), o paciente com FAP se torna um forte candidato a produzir o câncer de cólon (probabilidade de quase 100%).

Outros tumores (exemplificados) também são induzidos de maneira semelhante. A predisposição para o desenvolvimento do câncer de tireoide, rim e retina também é explicada pela herança de um gene defeituoso responsável pelos passos iniciais das suas carcinogêneses.

A segunda maneira de se transmitir a predisposição ao câncer, é função, como dito, da transmissão hereditária de um fenótipo mutador, e pode ser também explicada a partir de um outro tipo de câncer de cólon familiar15. O HNPCC, abreviação em inglês de câncer de cólon hereditário não poliposo, é outra síndrome que confere ao portador a predisposição para o desenvolvimento de tumores de cólon. A maioria desses tumores também se origina de pólipos e o termo não poliposo refere-se ao fato de que o portador, diferentemente do que o que acontece na FAP, não desenvolve inúmeros pólipos por toda extensão do cólon. A base molecular para essa doença é a herança de uma deficiência (por deleção ou mutação) na função de genes de codificam para as proteínas que corrigem os erros de pareamento de bases. Assim sendo, o portador dessa alteração adquire um fenótipo mutador e as células completam o número de mutações necessário para a transformação maligna de maneira muito facilitada. Interessantemente, essa alteração não produz predisposição a todo e qualquer tipo de tumor. O portador de HNPCC tem predisposição aumentada para desenvolver, além do câncer do cólon, tumores de intestino delgado, estômago, e em menor proporção, neoplasias de endométrio e próstata.

A predisposição hereditária do câncer de mama também obedece ao mesmo processo biológico. Os genes BRCa1 e BRCa216,17 foram identificados em meados da década de 1990 como responsáveis por uma significativa porcentagem de casos de câncer de mama familiar. Alterações nesses genes, com diminuição ou perda da função das proteínas por eles codificadas, conferem à portadora (ou portador) uma clara suscetibilidade para o desenvolvimento do câncer de mama e ovário e, menos frequentemente, de próstata, pâncreas e vias biliares. Esses genes codificam para proteínas que atuam no reparo do DNA danificado por quebras (rupturas) da cadeia de dupla fita. A integridade estrutural do DNA, ameaçada continuamente por carcinógenos ou mesmo pela movimentação cromossômica na dinâmica nuclear durante a divisão celular, é em parte mantida pela ação das proteínas codificadas por BRCa1 e BRCa2. A perda dessa função proporciona à célula maior facilidade para sofrer mutações e acelera o processo carcinogenético. Assim como para HNPCC, a razão da especificidade para tumores de determinados tecidos e órgãos provocada por alterações nos genes BRCas ainda é desconhecida.

O gene p53 está alterado em cerca de 50% dos tumores, e é por isso considerado o principal gene supressor
de tumor conhecido¹⁸. A proteína por ele codificada é um
fator de transcrição envolvido na ativação de diversos outros genes fazendo com que alterações na função produzam distúrbios complexos e variáveis. Um alelo defeituoso na linhagem germinativa (herdado do pai ou da mãe)
confere ao portador a predisposição a neoplasias e caracteriza a síndrome de Li-Fraumeni. Portadores dessa síndrome desenvolvem, em idade precoce, melanomas, leucemias, sarcomas de partes moles e tumores de mama,
entre outros. Nesses casos, ambos os mecanismos determinantes para a predisposição estão atuantes.

Considerações finais

Aqui foram listados, em linhas gerais, os principais conceitos que se entende devam ser do conhecido do médico clínico, independentemente da especialidade, a respeito da formação dos cânceres. Detalhes particulares de tumores específicos serão mais intensamente descritos nos respectivos capítulos.

Referências bibliográficas

- Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. Nature. 2009;458(7239):719-24.
- Ott G, Rosenwald A, Campos E. Understanding MYC-driven aggressive B-cell Lymphomas: pathogenesis and classification. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:575-83.
- Kurzrock R, Kantarjian MH, Druker BJ, Talpaz M. Philadephia chromosomepositive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. Ann Inter Med. 2003;138(10):819-30.
- Matsui A, Ihara T, Suda H, Mikami H, Semba K. Gene amplification: mechanism and involvement in cancer BioMol Concepts. 2013;4(6):567-82.
- Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. Nat Rev Cancer. 2009;9(7):463-75.
- Peng Z, Zhu Y, Wang Q, Gao J, Li Y, Li Y, et al. Prognostic and significance of MET amplication and expression in gastric cancer: a systematic review with meta-analysis. PLoS One. 2014;9(1):e84502.
- Jiang Y, Kimchi ET, Staveley-O'Carrol KF, Cheng H, Ajani JA. Assessment of Kras mutation. A step toward personalized medicine for patients with colorectal cancer. Cancer. 2009;115(16):3609-17.
- Jorge SEDC, Kobayashi SS, Costa DB. Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutaions in lung cancer: preclinical and clinical data. Braz J. Med Biol Res. 2014;47(11):929-39.
- Manning AL, Dyson NJ. pRB, a tumor suppressor with a stabilizing presence. Trends Cell Biol. 2011;21(8):433-41.
- Talhout R, Schulz T, Florec E, Van Benthem J, Wester P, Opperhuizen A. Hazardous compounds in tobacco smoke. Int J Environ Res Publ Health. 2011;8(2): 613-28.
- Butel JS. Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanism and etiology of human disease. Carcinogenesis. 2000;21(3):405-26.
- Waris G, Ahsan H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. J Carcinog. 2006;5:14.
- Hsieh P, Yamane K. DNA mismatch repair: molecular mechanism, cancer, and aging. Mech Ageing Dev. 2008;129(7-8):391-407.
- Szabo G, Lippai D. Molecular hepatic carcinogenesis: impact of inflamation. Dig Dis. 2012;30(3):243-8.
- Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: molecular basis of colorectal cancer. N Engl J Med. 2009;361(25):2449-60.
- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science. 1994;266(5182):66-71.
- Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature. 1995;378(6559):789-92.
- Surget S, Khoury MP, Bourdon JC. Uncovering the role of p53 splice variants in human malignancy: a clinical perspective. Onco Targets Ther. 2013;7:57-68.

Epidemiologia do Câncer

Giovanni Mendonça Bariani

SUMÁRIO

Introdução, 393

Incidência e mortalidade, 393

Risco, 394

Prevenção, 395

Tabagismo, 395

Alcool, 396

Dieta, peso e atividade física, 396

Exposição solar, 396

Agentes infecciosos, 397

Carcinógenos ocupacionais, 397

Radiação ionizante, 397

Quimioprevenção, 397

Cirurgia profilática, 398

Rastreamento, 398

Câncer de mama, 399

Câncer de colo do útero, 400

Câncer colorretal, 400

Câncer de próstata, 400

Câncer de pulmão, 401

Referências bibliográficas, 401

Introdução

O câncer é a segunda causa mais comum de morte no mundo e no Brasil, depois somente das doenças cardiovasculares^{1,2}. Considerando separadamente as mortes causadas por doenças isquêmicas do coração e acidente vascular encefálico, o câncer torna-se a principal causa de óbito
no mundo. O câncer como uma das principais causas de
morte pode ser justificada por envelhecimento e aumento
da longevidade da população, mudança no estilo de vida,
exposição a fatores de risco, avanço da medicina, maior
acesso à saúde e controle de doenças infectocontagiosas.

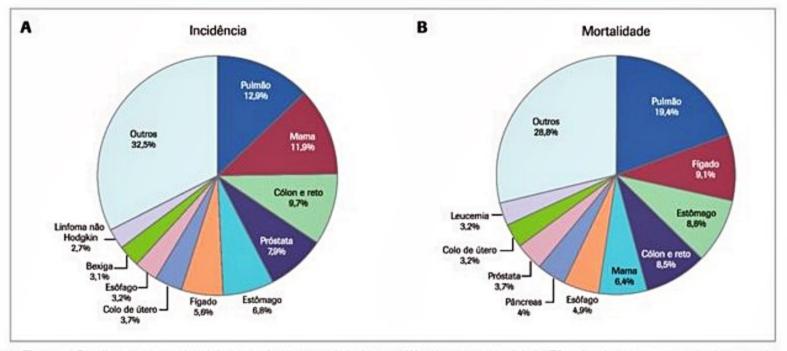
De acordo com estimativas do projeto Globocan, da Organização Mundial da Saúde (OMS), houve 14,1 milhões de novos casos de câncer e 8,2 milhões de mortes por câncer em 2012, em todo o mundo³. As regiões menos desenvolvidas tiveram 57% dos novos casos de câncer e 65% das mortes. No Brasil, a estimativa para 2015

é de aproximadamente 395 mil novos casos, sem considerar os casos de câncer de pele não melanoma⁴. Em 2012, o número de mortes por câncer no Brasil foi de 184 mil⁵. Estes números explicam a importância que o câncer tem tomado nas estratégias de políticas de saúde de governos e organizações de combate ao câncer.

Incidência e mortalidade

O câncer de pulmão é o mais comum do mundo, tanto em incidência (1,8 milhão de novos casos) quanto em mortalidade (1,6 milhão de mortes) (Figuras 1A e 1B)3. Em termos de incidência, o câncer de pulmão é seguido por câncer de mama (1,7 milhão de novos casos), colorretal (1,4 milhão de casos), de próstata (1,1 milhão de casos), de estômago (951.000 casos) e de figado (782.000 casos). Estas seis neoplasias representam 55% da incidência global de câncer em 2012. Quanto à mortalidade, o câncer de pulmão é seguido por câncer de figado (745.000 mortes), de estômago (723.000 mortes), colorretal (694.000 mortes), de mama (522.000 mortes) e de esôfago (400.000 mortes). Apesar de ser o segundo câncer mais comum, o câncer de mama é a quinta causa de morte. Do mesmo modo, o câncer de próstata é o quarto mais comum, porém, é a oitava causa de morte. Essas diferenças de incidência e mortalidade ocorrem provavelmente por causa do prognóstico relativamente favorável dos cânceres de mama e próstata, se diagnosticados e tratados oportunamente.

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (Inca), no Brasil, o câncer de próstata será o mais comum (aproximadamente 69.000 novos casos) em 2015, seguido pelo câncer de mama (57.000 casos), colorretal (33.000 casos), de pulmão (27.000 casos), de estômago (20.000 casos) e de colo do útero (15.000 casos)⁴. Os tipos de câncer variam em incidência de acordo com o sexo (Figuras 2A e 2B). Nos homens, os tipos mais comuns são de próstata (68.800 casos), pulmão (16.400 casos), cólon e reto (15.070 casos), estômago (12.870 casos) e cavidade oral (11.280 casos). Nas mulheres, as neoplasias mais incidentes são mama (57.120 casos), cólon e reto (17.530 casos), colo do útero (15.590 casos), pulmão (10.930 casos) e tireoide (8.050 casos). No Brasil, a mortalidade por câncer de pulmão é a



■ Figura 1. Distribuição proporcional dos tipos de câncer mais incidentes (A) e de maior mortalidade (B) estimados em 2012 no mundo, segundo o GLOBOCAN.

maior entre os homens, seguido pelo câncer de próstata, estômago, colorretal, esôfago e figado (Figura 2C)⁵. Nas mulheres, a principal causa de morte é o câncer de mama, seguido do câncer de pulmão, colorretal, colo do útero, estômago e pâncreas (Figura 2D).

No mundo, a incidência e a mortalidade variam de acordo com o nível de desenvolvimento do país. Nos mais desenvolvidos, o câncer de pulmão é o segundo mais incidente nos homens (490.000 casos), depois do câncer de próstata (759.000 casos). Nos países menos desenvolvidos, câncer de pulmão (751.000 casos, 682.000 mortes), fígado (462.000 casos, 441.000 mortes) e estômago (456.000 casos, 362.000 mortes) predominam em homens e representam 40% dos casos novos e 48% da mortalidade por câncer. Nas mulheres, o câncer de mama é o mais comum tanto em países desenvolvidos (794.000 casos) quanto em menos desenvolvidos (883.000 casos). O câncer de colo do útero é o segundo mais incidente nos países menos desenvolvidos (445.000 casos) e o décimo primeiro nos mais desenvolvidos (83.000 casos). Essa discrepância é um reflexo da falta de acesso à saúde e programas de rastreamento nas regiões mais pobres do globo. O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer em mulheres em países desenvolvidos (210.000 mortes), seguido do câncer de mama (198.000 mortes). Ao contrário, o câncer de mama é a principal causa de morte por câncer nos países menos desenvolvidos, seguido do câncer de pulmão (281.000 mortes) e colo do útero (230.000 mortes).

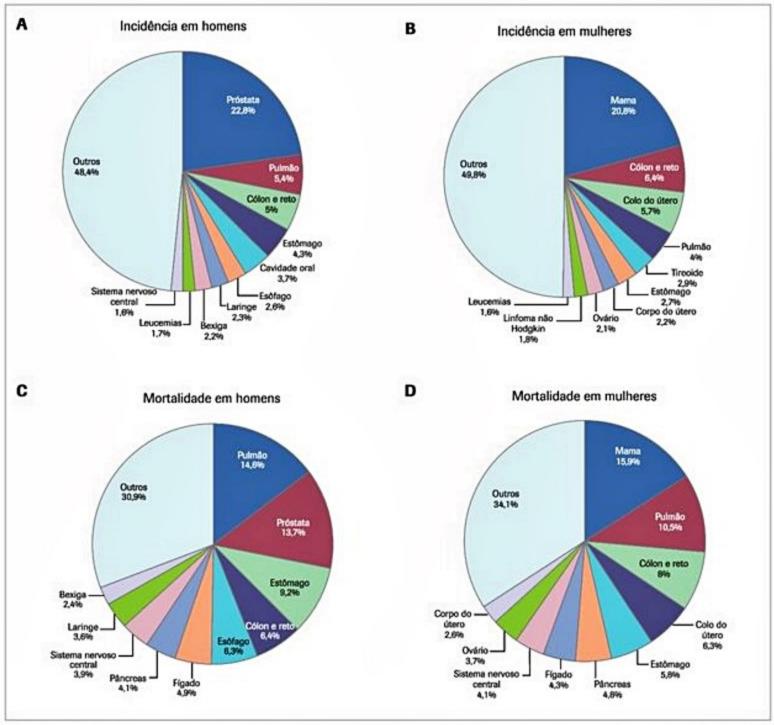
No Brasil, existem algumas diferenças regionais na incidência de alguns tipos de câncer. O câncer de colo do útero, por exemplo, é o mais incidente na região Norte (23,6 casos por 100 mil habitantes). Nas regiões Centro-Oeste (22,2/100 mil) e Nordeste (18,8/100 mil), ele é o segundo mais frequente, enquanto nas regiões Sudeste

(10,2/100 mil) e Sul (15,9/100 mil) é o quarto e quinto tipo de câncer mais incidente, respectivamente. Por se tratar de um câncer com grande potencial de prevenção, a maior taxa de incidência na região Norte, quando comparada com as regiões Sul e Sudeste, pode ser resultado do menor acesso aos serviços de saúde pelas mulheres ou menor efetividade nos programas de controle dessa doença nesta região do país.

Risco

O câncer é primariamente uma doença de pessoas idosas, apesar de ocorrer em qualquer idade. Um quarto dos novos casos de câncer é diagnosticado em indivíduos entre 65 e 74 anos⁶. Com o envelhecimento da população nas últimas décadas, o número de casos de câncer diagnosticados anualmente aumentou. Este fato deve ser atribuído também ao aumento das campanhas de rastreamento e detecção precoce de algumas neoplasias. Segundo os registros do programa norte-americano Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) do National Cancer Institute, o risco de um indivíduo ter câncer ao longo da vida é de 40%⁶. Em outras palavras, praticamente uma a cada duas pessoas terá câncer durante a vida.

O risco de desenvolver câncer se deve tanto a fatores intrínsecos como extrínsecos. Os fatores intrínsecos são aqueles relacionados à herança genética e predisposição familiar, enquanto os fatores extrínsecos estão relacionados a ambiente, características demográficas, estilo de vida e comportamento. Um indivíduo pode estar mais ou menos exposto aos fatores extrínsecos, o que aumenta ou diminui a probabilidade de desenvolver câncer. O reconhecimento destes fatores é importante para determinar populações de risco e, com isso, aplicar medidas de prevenção, detecção precoce e modificação de comportamento.



■ Figura 2. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2015 em homens (A) e mulheres (B) e distribuição proporcional dos dez tipos de câncer de maior mortalidade no período de 2009 a 2013 em homens (C) e mulheres (D) no Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (Inca).

Prevenção

Medidas de prevenção têm por objetivo reduzir a incidência e a mortalidade por câncer. A prevenção primária é qualquer intervenção que reduza a incidência de câncer pela modificação de fatores genéticos, biológicos e ambientais envolvidos na carcinogênese, ou seja, antes mesmo do desenvolvimento do câncer. Algumas medidas de prevenção primária incluem a cessação do tabagismo, atividade física, perda de peso, modificação de dieta, proteção solar, vacinação contra vírus oncogênicos e quimioprofilaxia. Considera-se prevenção secundária o rastreamento de indivíduos assintomáticos com o intui-

to de detectar precocemente o câncer para tratá-lo em um estágio ainda curável, reduzindo, consequentemente, a mortalidade.

Tabagismo

O tabagismo é fator de risco para doenças cardiovasculares, doenças pulmonares e câncer. Segundo a OMS, a epidemia do tabaco é responsável por 6 milhões de mortes ao ano no mundo¹. Além do câncer de pulmão, outras neoplasias como câncer de orofaringe, laringe, esôfago, bexiga, rim, pâncreas e cólon estão relacionadas ao tabagismo. Por conta dos inúmeros males advindos do consumo do tabaco, a interrupção é uma das medidas de saúde pública mais efetivas para se evitar mortes. Por exemplo, os tabagistas têm cerca de 20 a 30 vezes mais chance de desenvolver câncer de pulmão do que os não fumantes. Este risco está associado ao tempo de tabagismo e à quantidade de cigarros inalados. Não existe quantidade segura de consumo de tabaco. Portanto, todo tabagista deve ser estimulado a interromper o hábito de fumar. Mesmo os fumantes passivos têm risco aumentado de desenvolver câncer de pulmão, porém em menor proporção. Outros tabacos também estão associados ao maior risco de desenvolvimento de câncer que não somente o cigarro, como o cigarro de palha, charuto, ópio, gomas de nicotina e narguilé.

Em pacientes que tiveram câncer relacionado ao tabaco, o risco de uma segunda neoplasia atribuída ao tabagismo é de 5% ao ano. Isso ocorre pelo efeito de campo de cancerização que é a exposição da superfície epitelial do trato aerodigestivo aos carcinógenos do tabaco. Portanto, mesmo com a interrupção do tabagismo, os tecidos expostos podem ter sofrido alterações moleculares envolvidas na carcinogênese. Após a cessação do tabagismo, o aumento do risco de câncer é interrompido quase imediatamente. Contudo, o risco demora a diminuir, dado que mutações genéticas induzidas pelos carcinógenos do tabaco podem persistir por anos. De qualquer modo, independentemente da idade, indivíduos que param de fumar têm maior expectativa de vida quando comparados aos que não param.

Medidas governamentais são de extrema importância para o controle do tabaco, como o aumento de impostos, controle nos pontos de vendas e campanhas educativas. Entre as medidas individuais para cessação do tabagismo estão o aconselhamento médico durante uma consulta de rotina, estratégias comportamentais e tratamento medicamentoso, que inclui terapia de reposição de nicotina, bupropiona, nortriptilina e vareniclina. A interrupção abrupta do tabagismo tem maior chance de sucesso do que a interrupção gradual, seja pela redução do número de cigarros inalados ou pela mudança para cigarros com menor teor de nicotina e alcatrão. Os tabagistas que decidem interromper o hábito de fumar passam por estágios que incluem o de pré-contemplação, contemplação, preparação, ação e fase de manutenção. E importante o reconhecimento destas fases, pois as intervenções do profissional de saúde têm o potencial de auxiliar o paciente a modificar o estágio motivacional em direção à cessação do tabagismo. Durante a fase de manutenção, as recaídas são comuns, mas não devem desestimular uma nova tentativa, dado que parte dos indivíduos que obtiveram sucesso recaiu em algum momento durante o processo.

Álcool

O consumo excessivo de álcool também é um problema grave de saúde pública. Mais de 3 milhões de mortes anuais são atribuídas ao efeito nocivo do abuso do álcool¹. Algumas neoplasias têm o risco aumentado pelo consumo de álcool, como os cânceres de mama, colorretal e hepatocarcinoma. Além disso, o álcool age em sinergismo com o tabagismo, potencializando de modo exponencial o risco de desenvolvimento de neoplasias do trato aerodigestivo, como o câncer de lábio, orofaringe, faringe, laringe e esôfago⁷.

Dieta, peso e atividade física

Muitos estudos avaliaram nutrientes ou componentes da dieta na modificação do risco de câncer. Acreditase, por exemplo, que dietas com pouca quantidade de gorduras e ricas em frutas e vegetais possam trazer alguma proteção contra o câncer pelos anticarcinógenos encontrados nestes alimentos. No entanto, a maioria dos estudos que avaliou a suplementação vitamínica, dieta rica em fibras ou pobre em gorduras não demonstrou redução de risco para o câncer^{8,9}. Apesar de dados conflitantes e do benefício não ter sido claramente demonstrado, é razoável recomendar uma dieta balanceada como medida de saúde, inclusive por reduzir o risco de outras doenças que não somente o câncer.

A obesidade também pode estar relacionada com o aumento do risco de algumas neoplasias, como o câncer de mama, endométrio, esôfago, cólon, pâncreas e vesícula biliar. Alguns possíveis mecanismos poderiam justificar essa elevação de risco. O tecido adiposo produz quantidade maior de estrógenos e estes níveis elevados estariam associados com o risco de câncer de mama e endométrio, por exemplo. Devido à resistência insulínica, indivíduos obesos apresentam níveis elevados de insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), que são responsáveis pela promoção de alguns tipos de neoplasias. Também apresentam nível aumentado de leptina, que promove a proliferação celular, e nível reduzido de adiponectina, que tem efeito antiproliferativo. Apesar deste risco de câncer teórico, existe pouco dado na literatura de que a redução de peso poderia impactar em redução de risco10.

A atividade física tem efeito protetor no desenvolvimento do câncer de cólon, mama, próstata, pulmão e endométrio¹¹. Os mecanismos implicados podem estar relacionados ao metabolismo hormonal, regulação insulínica e a fatores inflamatórios e imunológicos. Portanto, de modo geral, ter uma dieta balanceada, praticar exercícios físicos regularmente e manter um peso saudável pode ter impacto positivo na redução do risco de alguns tipos de câncer, além de reduzir o risco de outras doenças como o diabete e as doenças cardiovasculares.

Exposição solar

A exposição cumulativa aos raios ultravioleta aumenta o risco de câncer de pele tipo basocelular e espinocelular. No entanto, esta relação não está clara para o melanoma. Outros fatores de risco mais fortemente associados ao desenvolvimento do melanoma incluem queimadura solar durante a infância e a adolescência, bronzeamento artificial, nevos displásicos e grande quantidade de nevos melanocíticos benignos. A redução da exposição solar pelo uso de roupas apropriadas, a aplicação de protetor solar e evitar períodos de maior insolação são medidas que reduzem o risco de câncer de pele¹².

Agentes infecciosos

Diversos vírus estão implicados no desenvolvimento de neoplasias, como os vírus das hepatites B e C e o hepatocarcinoma, o vírus Epstein-Barr (EBV) e o linfoma de Burkitt e o papilomavírus humano (HPV) e as neoplasias de colo do útero, canal anal e cabeça e pescoço. Estes agentes são potenciais alvos para a vacinação como medida de prevenção primária, como já ocorre com o vírus da hepatite B e, mais recentemente, contra o HPV. No Brasil, a vacina quadrivalente contra o HPV, que confere proteção contra os tipos 6, 11, 16 e 18, está disponível para adolescentes do sexo feminino entre 9 e 13 anos 13,14. A campanha recomenda aplicação de três doses, porém, alguns estudos sugerem que uma ou duas doses sejam suficientes para desenvolver uma resposta imunológica contra o vírus15. Em alguns países, como nos Estados Unidos, a vacinação de adolescentes do sexo masculino tem sido recomendada.

Indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) são mais suscetíveis aos agentes causadores do câncer e têm maior risco de desenvolver sarcoma de Kaposi, linfoma e neoplasias do colo do útero, pulmão, figado e canal anal. Outros exemplos de agentes infecciosos responsáveis pelo surgimento de certo tipo de câncer são o vírus linfotrópico da célula humana tipo 1 (HTLV-1) que causa um tipo de leucemia e linfoma, o herpes vírus humano 8 (HHV8) que causa o sarcoma de Kaposi e tipos raros de linfoma, o poliomavírus humano (MCPyV) que causa o carcinoma de células de Merkel e, por fim, a bactéria Helicobacter pylori que causa o câncer de estômago.

Carcinógenos ocupacionais

A exposição a alguns carcinógenos ocupacionais está diretamente relacionada com o risco de desenvolver alguns tipos de câncer. O asbesto, por exemplo, é um mineral utilizado principalmente na indústria da construção civil e está associado ao desenvolvimento de mesotelioma e câncer de pulmão. Outros agentes cancerígenos como o urânio, berílio, cádmio, sílica, cloreto de vinil, níquel, cromo, produtos de carvão, gás mostarda e clorometil também podem aumentar o risco de câncer de pulmão. A exposição a hidrocarbonetos aromáticos como o benzeno está associada ao risco de leucemia e neoplasias do trato urinário.

Fatores como a quantidade e o tempo de exposição ao carcinógeno influenciam no risco de desenvolver câncer, bem como fatores genéticos intrínsecos do indivíduo exposto. O conhecimento da carcinogênese por agentes ocupacionais é importante para evitar a exposição ao agente e instituir medidas de proteção.

Radiação ionizante

O risco de câncer decorrente de radiação é bem conhecido desde os acidentes nucleares do século 19 e 20,
principalmente pelo desenvolvimento de neoplasias hematológicas. A radiação ionizante tem energia suficiente
para provocar dano direto ao DNA da célula e causar câncer. Outras fontes importantes de exposição à radiação
ionizante são a radioterapia e exames de imagem como a
radiografia, tomografia computadorizada (TC) e de emissão de pósitrons. Elas são fatores de risco para o desenvolvimento de uma segunda neoplasia, como leucemia,
sarcomas, tumores de sistema nervoso central, cânceres
de mama, pulmão, esôfago, bexiga e tireoide. No entanto, o risco de câncer por estes procedimentos é pequeno
e os benefícios suplantam o risco.

Quimioprevenção

A quimioprevenção é a utilização de compostos químicos naturais ou sintéticos na reversão, bloqueio ou prevenção do desenvolvimento do câncer. Estes agentes comumente são anti-inflamatórios, antioxidantes e antagonistas hormonais.

Um dos primeiros estudos a mostrar o beneficio da quimioprevenção foi realizado com pacientes com câncer de mama que fizeram uso do tamoxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrogênio que tem ação estrogênica agonista no endométrio e antagonista na mama. Este estudo, que incluiu mais de 13 mil mulheres com alto risco de câncer de mama, demonstrou redução de aproximadamente 50% no risco de câncer de mama invasivo e não invasivo com o uso do tamoxifeno por 5 anos comparado ao placebo16. Houve, entretanto, um discreto aumento no risco de câncer de endométrio e eventos tromboembólicos. O raloxifeno, outro modulador seletivo do receptor do estrogênio, reduziu de modo similar o risco de câncer de mama invasivo em mulheres pós-menopausadas quando comparado ao tamoxifeno e foi associado a menor risco de câncer de endométrio e eventos tromboembólicos17. O exemestano, um inibidor da aromatase, também reduziu o risco de câncer de mama em mulheres pós-menopausadas em 65%18. Apesar dos resultados positivos destes estudos, a indicação dessas drogas na prevenção do câncer de mama tem sido pouco aplicada na prática19.

Andrógenos estimulam a proliferação de células prostáticas e estão envolvidos na carcinogênese do câncer de próstata. A finasterida é um agente que reduz a estimulação androgênica na próstata pela inibição da produção da 5-alfa-redutase, uma enzima envolvida no metabolismo da testosterona encontrada em grande quantidade na próstata. Ela foi comparada ao placebo como agente preventivo para o câncer de próstata em um estudo que incluiu mais de 18 mil homens²⁰. O resultado do estudo demonstrou que a finasterida foi associada à redução de 24,8% no risco de câncer de próstata durante o período de 7 anos de tratamento sem, contudo, demonstrar ganho de sobrevida²¹. Houve preocupação inicial com o aumento na incidência de tumores de alto grau que não se confirmou em reanálises posteriores^{22,23}. De modo semelhante, um estudo com a dutasterida, outro inibidor da 5-alfa-redutase, também resultou em redução do risco de incidência de câncer de próstata de baixo grau²⁴.

Diversos estudos epidemiológicos demonstraram que anti-inflamatórios não esteroidais têm efeito protetor contra a formação de pólipos adenomatosos e câncer colorretal invasivo. No entanto, nenhum estudo prospectivo foi desenhado com o objetivo de estudar o impacto no risco de câncer colorretal como desfecho primário. Metanálises de estudos randomizados do ácido acetilsalicílico mostraram que este agente reduz a mortalidade por câncer, principalmente o câncer colorretal^{25,26}. Entretanto, dois grandes estudos prospectivos anteriores à recomendação de rastreamento do câncer colorretal foram negativos com o uso do ácido acetilsalicílico^{27,28}. De qualquer modo, os estudos recentes sugerem que o ácido acetilsalicílico reduz a incidência e a mortalidade por câncer, mas o risco-beneficio dessa estratégia deve ser estabelecido em futuros estudos.

De modo similar, um estudo randomizado mostrou redução do risco de câncer colorretal com o uso do ácido acetilsalicílico de indivíduos portadores de síndrome de Lynch²⁹. Outro estudo randomizado que utilizou o inibidor da cicloxigenase-2 (COX-2) celecoxibe mostrou redução na incidência de pólipos em 28% para indivíduos portadores de polipose adenomatosa familiar³⁰. Esta mesma droga reduziu a recorrência de pólipos em indivíduos com história de pólipos colorretais³¹. Até o presente momento, não se recomenda o uso de agentes quimiopreventivos para o câncer colorretal em indivíduos com risco normal. Contudo, para pacientes com polipose adenomatosa familiar submetidos à cirurgia profilática, o uso de anti-inflamatórios não esteroidais pode ser considerado em conjunto com o acompanhamento endoscópico.

Alguns ensaios clínicos mostraram um efeito prejudicial com o uso de vitaminas como quimioprofilaxia. Dois estudos randomizados (The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer [ATBC] Prevention Trial e The Beta- -Carotene and Retinol Efficacy Trial [CARET]) que avaliaram o uso de betacaroteno em tabagistas resultaram no aumento tanto na incidência de câncer de pulmão quanto no risco de morte32,33. O mecanismo envolvido com este desfecho ainda não está bem estabelecido. O estudo prospectivo, randomizado e controlado com placebo, The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT), foi um dos maiores estudos de quimioprevenção realizados e comparou o uso do selênio e da vitamina E contra placebo em 35.533 homens. O estudo foi interrompido prematuramente e não demonstrou redução de novos casos de câncer de próstata³⁴. Uma publicação posterior com maior tempo de seguimento mostrou aumento em 17% na incidência de câncer de próstata35.

Uma explicação para os desfechos prejudiciais dos estudos preventivos em cânceres de pulmão e próstata pode ser a dose dos agentes experimentais. Novos estudos devem focar em populações de maior risco e atenção deve ser dada na avaliação pré-clínica antes de selecionar a dose do estudo. Os resultados negativos e prejudiciais apontam também a relevância de se conduzir estudos prospectivos e randomizados para avaliar a efetividade de intervenções antes do uso indiscriminado ou baseado somente em estudos retrospectivos.

Cirurgia profilática

Não há estudo randomizado que tenha avaliado o benefício da mastectomia bilateral profilática para prevenir o câncer de mama. Em uma série prospectiva que incluiu 139 mulheres com mutação BRCA1 e BRCA2, em 3 anos de acompanhamento, não houve caso de câncer de mama diagnosticado nas mulheres que optaram por mastectomia bilateral profilática³⁶. Por outro lado, oito das 63 mulheres que optaram por observação vigilante tiveram diagnóstico de câncer de mama. Apesar de todos os vieses deste estudo, é razoável concluir que aparentemente o risco de câncer de mama parece ser menor em mulheres portadoras da mutação BRCA1 ou BRCA2 que optaram por mastectomia bilateral profilática. Quando associada à salpingo-ooforectomia bilateral profilática, o risco de câncer de ovário é drasticamente reduzido e há um beneficio adicional na prevenção do câncer de mama37. Análises retrospectivas de mastectomias de 214 mulheres com alto risco de câncer de mama por história familiar sugerem que a mastectomia possa reduzir este risco em 90%38. Como a mastectomia não extirpa completamente todo o tecido mamário, o risco da paciente não pode ser reduzido a zero. Uma revisão da biblioteca Cochrane concluiu que a mastectomia bilateral profilática para mulheres com altíssimo risco de câncer de mama, como as portadoras de mutação deletéria do BRCA, foi efetiva na redução de incidência e subsequentemente na mortalidade por câncer de mama³⁹.

Para indivíduos com alto risco de desenvolver câncer de cólon e reto, como história de retocolite ulcerativa ou predisposição genética como a polipose adenomatosa familiar, a colectomia é uma estratégia preventiva. Mulheres com síndrome de Lynch têm risco elevado de desenvolver câncer de endométrio. Para estas, é recomendada a histerectomia e salpingo-ooforectomia bilateral profilática.

Rastreamento

O rastreamento do câncer engloba um conjunto de métodos aplicados para o diagnóstico precoce do câncer ou lesões pré-malignas em uma população que não apresenta sinais ou sintomas de câncer. A avaliação do benefício e da eficácia de um teste de rastreamento é complexa porque inúmeros vieses podem ocorrer, como o de seleção de voluntários, antecipação diagnóstica e overdiagnosis (detecção de um câncer que nunca seria clinicamente evidente). Os vieses podem fazer um teste de rastreamento parecer benéfico quando na verdade não é ou quando pode até causar malefícios. Por este motivo, os

estudos randomizados são melhores para avaliar testes de rastreamento com desfecho de redução de mortalidade relacionada ao câncer. Até o momento, os resultados de estudos demonstraram o benefício do rastreamento para os cânceres de mama, colo do útero e colorretal em determinadas idades para população de médio risco. Diretrizes de sociedades e organizações apresentam recomendações específicas para cada tipo de câncer (Quadro 1).

Câncer de mama

Diversos estudos randomizados indicam que o rastreamento pela mamografia a cada 1 ou 2 anos em mulheres acima de 50 anos com risco médio reduz a taxa de mortalidade por câncer de mama em 20 a 30%. Não existe um consenso com relação ao benefício do rastreamento em mulheres entre 40 e 49 anos. Uma metanálise não mostrou benefício do rastreamento com mamografia em mulheres nessa faixa etária 5 a 7 anos após entrada no estudo⁴⁰. Apesar de a Sociedade Americana de Câncer recomendar o início do rastreamento aos 40 anos, a U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF) sugere iniciar o rastreamento a partir dos 50 anos com mamografia bie-

nal até os 74 anos. Uma revisão da USPSTF não favorece o risco-benefício do rastreamento antes dos 50 anos pela grande quantidade de exames falso-positivos⁴¹.

No Brasil, é recomendada a mamografia bienal para mulheres entre 50 e 69 anos e o exame clínico das mamas anualmente a partir dos 40 anos. Para as mulheres consideradas de alto risco para câncer de mama (com história familiar em parentes de primeiro grau), recomenda-se o exame clínico da mama e a mamografia, anualmente, a partir de 35 anos. Apesar da recomendação do exame clínico, os estudos não comprovam que esta prática diminui a mortalidade por câncer de mama⁴².

A mamografia não é tão sensível na detecção de câncer de mama em mulheres com mutações BRCA1 ou BRCA2, possivelmente pelo fato de estas mulheres desenvolverem o tumor em idades mais jovens, quando a mamografia é menos sensível. Estudos sugerem que a ressonância magnética (RM) tem maior sensibilidade que a mamografia ou o ultrassom, mas o alto custo e a não comprovação na redução de mortalidade tornam o uso generalizado questionável⁴³. Entretanto, o rastreamento com RM pode ser custo-efetivo em mulheres jovens portadoras de mutação BRCA.

Neoplasia	Procedimento	U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF)	Ministério da Saúde do Brasil	
	Autoexame das mamas	Recomendação contra	Anualmente a partir dos 40 anos	
Câncer de mama	Mamografia	A cada 2 anos para mulheres dos 50 aos 74 anos. Os benefícios e malefícios do rastreamento antes dos 50 anos devem ser compartilhados com a paciente	A cada 2 anos para mulheres dos 50 aos 69 anos	
Câncer de colo do útero	Citologia oncótica (Papanicolaou)	Começar 3 anos após o início da atividade sexual ou aos 21 anos, o que vier primeiro. A cada 3 anos dos 21 aos 65 anos ou, alternativamente, citologia oncótica combinada ao teste de captura híbrida do HPV a cada 5 anos iniciando aos 30 anos	Indicado para as mulheres com vida sexual ativa, principalmente dos 25 aos 59 anos. Realizar a cada três anos, após dois exames normais consecutivos no intervalo de um ano Após os 60 anos a continuidade do rastreamento deve ser individualizada e, após os 65 anos, suspensa	
Câncer de próstata	Antígeno prostático específico (PSA) e toque retal da próstata	Evidência insuficiente	Não recomendado	
	Toque retal	Não recomendado		
	Pesquisa de sangue oculto nas fezes	Anual para indivíduos com mais de 50 anos		
	Sigmoidoscopia flexível	A cada 5 anos para indivíduos com mais de 50 anos	Não existe um programa nacional de	
Câncer colorretal	Enema opaco	A cada 5 anos para indivíduos com mais de 50 anos	rastreamento populacional para o câncer colorretal	
	Colonoscopia	A cada 10 anos para indivíduos com mais de 50 anos		
	Colonografia por tomografia computadorizada	Evidência insuficiente		
Câncer de pulmão	Tomografia computadorizada de baixa dose de radiação	Não recomendada	Sem recomendação	

Câncer de colo do útero

Baseado em estudos de coorte e caso-controle, o rastreamento regular por citologia oncótica ou Papanicolaou reduz a incidência e a mortalidade pelo câncer de colo do útero em pelo menos 80%. Ela é recomendada para mulheres sexualmente ativas e com idade acima de 21 anos, independentemente da idade da primeira relação sexual⁴⁴. O intervalo recomendado de realização do exame é de 2 a 3 anos. O benefício de rastrear mulheres com menos de 21 anos é pequeno por causa da baixa prevalência de lesões precursoras de câncer invasivo. Também não é benéfico o rastreamento em mulheres com mais de 65 anos com história recente de citologia oncótica negativa.

No Brasil, é recomendada a citologia oncótica às mulheres com vida sexual ativa, prioritariamente aquelas da faixa etária de 25 a 59 anos⁴². A continuidade do rastreamento após os 60 anos deve ser individualizada e, após os 65 anos, a recomendação é de suspender o rastreamento se os últimos exames estiverem normais. O exame deve ser realizado a cada três anos, após dois exames normais consecutivos no intervalo de um ano.

O exame de captura híbrida para o HPV detecta displasia cervical de alto grau, lesão precursora do câncer de colo do útero invasivo. O rastreamento a cada 5 anos com citologia oncótica combinado ao exame de captura híbrida para o HPV em mulheres acima de 30 anos é mais sensível em detectar anormalidades cervicais comparado à citologia oncótica isolada e é recomendado por diversas organizações⁴⁵.

Câncer colorretal

A pesquisa de sangue oculto nas fezes anual é um teste barato e não invasivo que reduz em um terço a mortalidade por câncer colorretal46. No entanto, a taxa de exames falso-positivos é de 1 a 5% e menos de 10% dos pacientes com exame positivo têm câncer. Além disso, é necessária a adesão do indivíduo para avaliação anual e realização de colonoscopia, caso o resultado seja positivo. Alternativamente, existem os testes de imuno-histoquímica fecal e pesquisa de DNA fecal. O teste de imuno-histoquímica fecal aumenta a sensibilidade sem perda na especificidade comparado à pesquisa de sangue oculto nas fezes pelo método guáiaco47. A pesquisa de DNA fecal tem sensibilidade maior que o teste de imuno-histoquímica fecal, porém menor sensibilidade. Enquanto pelo teste de imuno-histoquímica fecal seria necessário rastrear 208 indivíduos para detectar um câncer, com a pesquisa de DNA fecal e a colonoscopia, seria necessário rastrear 166 e 154 indivíduos, respectivamente48.

A sigmoidoscopia visualiza lesões até 60 cm da porção distal do cólon, não necessita de preparo minucioso e é realizada sem sedação. Este exame foi avaliado em cinco estudos randomizados que incluíram o total de 166 mil participantes no grupo de rastreamento e 250 mil participantes no grupo-controle. Com seguimento que variou de 6 a 13 anos entre os estudos, houve redução relativa na mortalidade e na incidência por câncer colorretal de 28 e 18%, respectivamente 49,50. No entanto, não foi demonstrada redução na mortalidade geral. Outros dois estudos de caso-controle demonstraram que rastreamento por sigmoidoscopia está associado com a redução entre 70 e 90% no risco de câncer do cólon distal ou reto em indivíduos que realizaram pelo menos um exame quando comparado a indivíduos que não foram rastreados 51,52. Apesar da redução de incidência e mortalidade para tumores do cólon esquerdo, estes estudos não demonstraram benefício para tumores do cólon proximal.

Diversos estudos observacionais avaliaram os benefícios da colonoscopia. Alguns mostraram que, apesar de a colonoscopia reduzir a incidência e a mortalidade no cólon esquerdo, não apresentou os mesmos benefícios esperados no cólon direito53-55. Por outro lado, outros estudos mostraram redução na incidência dos tumores de cólon direito56-58. A colonoscopia é um exame com altas sensibilidade e especificidade e remove pólipos visualizados durante o procedimento. Apesar da divergência dos achados dos estudos, a colonoscopia tem a vantagem de visualizar o cólon direito não alcançado pela sigmoidoscopia. Porém, existe a necessidade de sedação, preparo e o risco pequeno de perfuração e sangramento. Para pacientes de alto risco, como aqueles que apresentam predisposição genética para câncer colorretal ou doença inflamatória intestinal, a colonoscopia deve ser o exame de escolha.

O enema opaco é um exame que visualiza todo o cólon e requer colonoscopia caso alguma alteração seja encontrada. Existe pouca informação sobre sua eficácia como ferramenta para rastreamento. A colonografia por TC tem despertado o interesse como exame de rastreamento por ser utilizada como substituto da colonoscopia em algumas circunstâncias e ter sensibilidade semelhante.

Uma nova diretriz sobre o rastreamento do câncer colorretal foi publicada pela Multi-Society Task Force em 2008⁵⁹. Ela diferencia os exames preventivos capazes de detectar pólipos e câncer, em oposição aos métodos que detectam exclusivamente o câncer, sugerindo essencialmente que os testes fecais são menos desejáveis que a colonoscopia ou a colonografia por TC. Simultaneamente, a USPSTF publica recomendações que incluem a pesquisa de sangue oculto nas fezes, a sigmoidoscopia e a colonoscopia⁶⁰. Conclui ainda que não há evidência suficiente para recomendar colonografia por TC ou teste de DNA fecal. No Brasil, não há um programa populacional de rastreamento para o câncer de cólon e reto, por não se considerar uma medida viável e custo-efetiva⁴².

Câncer de próstata

Apesar do toque retal e da pesquisa do antígeno prostático sérico (PSA) serem comumente realizados, nenhum estudo bem desenhado comprovou a eficácia do rastreamento do câncer de próstata. Ainda que detecte muitos indivíduos assintomáticos, o rastreamento ainda não é capaz de distinguir confiavelmente os tumores potencialmente letais, mas ainda curáveis, daqueles que não oferecem nenhum risco para a saúde. Mais de 30% das neoplasias de próstata, diagnosticadas durante o rastreamento, são indolentes e clinicamente insignificantes. E o tratamento do câncer de próstata detectado por rastreamento pode causar morbidades como impotência sexual e incontinência urinária.

A maioria das organizações e sociedades, incluindo o Ministério da Saúde do Brasil, não recomenda o rastreamento para o câncer de próstata. Outras recomendam que seja oferecido o rastreamento para os homens com mais de 50 anos de risco médio, informando aos indivíduos os potenciais riscos e benefícios.

Dois dos maiores estudos sobre o rastreamento de câncer da próstata (o European Study of Screening for Prostate Cancer [ERSPC] e o Prostate, Lung, Colorectal and Ovary [PLCO]) divulgaram resultados parciais conflitantes. No PLCO, após 7 anos de acompanhamento, observou-se aumento de 22% no índice de diagnósticos, mas não houve redução da taxa de mortalidade por câncer da próstata no grupo rastreado⁶¹. Já no estudo ERSPC, houve redução de 20% na taxa de mortalidade por câncer de próstata no grupo rastreado⁶². Diferenças no ponto de corte na dosagem do PSA, desenho dos estudos e diferenças raciais podem justificar os diferentes resultados.

Câncer de pulmão

Não existe recomendação de rastreamento para o câncer de pulmão na população geral. O USPSTF recomenda o rastreamento por TC para grandes tabagistas ou extabagistas de mais de 30 maços-ano. Essa recomendação é baseada nos resultados de um ensaio clínico que randomizou grandes tabagistas para o rastreamento com TC ou radiografia de tórax. Para os indivíduos do braço da TC, houve redução de 20% na mortalidade⁶³.

Referências bibliográficas

- World Health Organization (WHO). Disponível em: http://www.who.int/en/ [Acesso em: 18 jul 2015].
- Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações de Saúde (TABNET). Estatísticas Vitais. Disponível em: http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index. php?area=0205 [Acesso em: 30 abr 2015].
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLO-BOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136:E359-86.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer [INCA]. Estimativa 2014. Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/index.asp [Acesso em: 30 abr 2015].
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer [INCA]. Atlas On-Line de Mortalidade. Disponível em: https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/ [Acesso em: 14 jul 2015].
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Disponível em: http://seer.cancer.gov/ csr/1975_2012/ [Acesso em: 30 abr 2015].
- Schutze M, Boeing H, Pischon T, Rehm J, Kehoe T, Gmel G, et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. BMJ. 2011;342:d1584.
- Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, Bergkvist L, Berrino F, van den Brandt PA et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. JAMA. 2005;294:2849-57.
- Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, et al. Lowfat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. JAMA. 2006;295:629-42.
- Birks S, Peeters A, Backholer K, O'Brien P, Brown W. A systematic review of the impact of weight loss on cancer incidence and mortality. Obes Rev. 2012;13:868-91.

- Wei EK, Wolin KY, Colditz GA. Time course of risk factors in cancer etiology and progression. J Clin Oncol. 2010;28:4052-7.
- Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. J Clin Oncol 2011;29:257-63.
- FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med. 2007;356:1915-27.
- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al.; Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FU-TURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N Engl J Med. 2007;356:1928-43.
- Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, Schiffman M, et al.; CVT Vaccine Group. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. J Natl Cancer Inst. 2011;103:1444-51.
- Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst. 2005;97:1652-62.
- Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al.; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA. 2006;295:2727-41.
- Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al.; NCIC CTG MAP.3 Study Investigators. Exemestane for breastcancer prevention in postmenopausal women. N Engl J Med. 2011;364:2381-91.
- Hortobagyi GN, Brown PH. Two good choices to prevent breast cancer: great taste, less filling. Cancer Prev Res (Phila). 2010;3:681-5.
- Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med. 2003;349:215-24.
- Thompson IM, Jr., Goodman PJ, Tangen CM, Parnes HL, Minasian LM, Godley PA, et al. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. N Engl J Med. 2013;369:603-10.
- Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, Darke AK, Reuter VE, Civantos F, et al. Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. J Natl Cancer Inst. 2007;99:1375-83.
- Sarvis JA, Thompson IM. Prostate cancer chemoprevention: update of the prostate cancer prevention trial findings and implications for clinical practice. Curr Oncol Rep. 2008;10:529-32.
- Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. N Engl J Med. 2010;362:1192-202.
- Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. Lancet Oncol. 2012;13:518-27.
- Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, Zanchetti A, Roncaglioni MC, Tognoni G, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and nonvascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. Lancet. 2012;379:1602-12.
- Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study.
 Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. N Engl J Med. 1989;321:129-35.
- Harris RE, Chlebowski RT, Jackson RD, Frid DJ, Ascenseo JL, Anderson G, et al.;
 Women's Health Initiative. Breast cancer and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prospective results from the Women's Health Initiative. Cancer Res. 2003;63:6096-101.
- Burn J, Gerdes AM, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, et al.; CAPP2 Investigators. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. Lancet. 2011;378:2081-7.
- Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. N Engl J Med. 2000;342:1946-52.
- Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, Redston M, Solomon SD, Kim K, et al.;
 APC Study Investigators. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. N Engl J Med. 2006;355:873–84.
- Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. J Natl Cancer Inst. 1996;88:1550-9.
- Virtamo J, Pietinen P, Huttunen JK, Korhonen P, Malila N, Virtanen MJ, et al.;
 ATBC Study Group. Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation: a postintervention follow-up. JAMA. 2003;290:476-85.
- Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA. 2009;301:39-51.
- Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA. 2011;306:1549-56.
- Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med. 2001;345:159-64.
- Sogaard M, Kjaer SK, Gayther S. Ovarian cancer and genetic susceptibility in relation to the BRCA1 and BRCA2 genes. Occurrence, clinical importance and intervention. Acta Obstet Gynecol Scand. 2006;85:93-105.

- Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. N Engl J Med. 1999;340:77-84.
- Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010:CD002748.
- Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. J Natl Cancer Inst. 1993;85:1644-56.
- Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2009;151:716-26, W-236.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Rastreamento (Série A: Normas e Manuais Técnicos. Cadernos de Atenção Primária nº 29). Brasília, 2010.
- Le-Petross HT. Breast MRI as a screening tool: the appropriate role. J Natl Compr Canc Netw. 2006;4:523-6.
- Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al.; ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. CA Cancer J Clin. 2012;62:147-72.
- Moyer VA. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2012;156:880-91, W312.
- Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. N Engl J Med. 2000;343:1603-7.
- Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsène D, Boutreux S, et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. Gut. 2007;56:210-4.
- Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. N Engl J Med. 2014;370:1287-97.
- Elmunzer BJ, Hayward RA, Schoenfeld PS, Saini SD, Deshpande A, Waljee AK. Effect of flexible sigmoidoscopy-based screening on incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS Med. 2012;9:e1001352.
- Littlejohn C, Hilton S, Macfarlane GJ, Phull P. Systematic review and meta-analysis of the evidence for flexible sigmoidoscopy as a screening method for the prevention of colorectal cancer. Br J Surg. 2012;99:1488-500.
- Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, Surawicz TS, Marcus PM. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. J Natl Cancer Inst. 1992;84:1572-5.

- Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr., Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. N Engl J Med. 1992;326:653-7.
- Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, Saskin R, Urbach DR, Rabeneck L. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. Ann Intern Med. 2009;150:1-8.
- Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Stegmaier C, Altenhofen L, Haug U. Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study. J Natl Cancer Inst. 2011;102:89-95.
- Singh H, Nugent Z, Demers AA, Kliewer EV, Mahmud SM, Bernstein CN. The reduction in colorectal cancer mortality after colonoscopy varies by site of the cancer. Gastroenterology. 2010;139:1128-37.
- Baxter NN, Warren JL, Barrett MJ, Stukel TA, Doria-Rose VP. Association between colonoscopy and colorectal cancer mortality in a US cohort according to site of cancer and colonoscopist specialty. J Clin Oncol. 2012;30:2664-9.
- Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Rickert A, Hoffmeister M. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. Ann Intern Med. 2011;154:22-30.
- Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. N Engl J Med. 2013;369:1095-105.
- 59. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS, et al.; American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. CA Cancer J Clin. 2008;58:130-60.
- Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2008;149:627-37.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al.;
 PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med. 2009;360:1310-9.
- Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al.; ER-SPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med. 2009;360:1320-8.
- National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011;365:395-409.

Maria Del Pilar Estevez Diz Tiago Biachi de Castria

SUMÁRIO

Introdução, 403

Sistema TNM, 403

Definições do TNM, 403

Momento do estadiamento, 404

Métodos de estadiamento, 404

Exame físico, 404

Exame ginecológico, 405

Mamografia/ultrassonografia das mamas, 405

Tomografia computadorizada/ressonância magnética, 405

Tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT), 406

Cintilografia óssea, 407

Nasofibrobroncoscopia, 408

Ultrassom endoscópico, 408

Laparoscopia, 408

Cistoscopia, 408

Considerações finais, 409

Referências bibliográficas, 409

Introdução

Determinar a real extensão, ou estádio, do câncer no momento do diagnóstico é o primeiro passo para estimar, de forma mais acurada, o prognóstico e programar o melhor plano terapêutico para o paciente. Além disso, um sistema de estadiamento que seja universal possibilita comparações acerca do tratamento e dos desfechos entre as diversas instituições e ainda viabiliza a inclusão de pacientes de forma homogênea em ensaios clínicos.

Diversos sistemas de estadiamento são utilizados ao redor do mundo, no entanto, o sistema TNM (do inglês, tumor node metastasis) mantido pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) e pela Union International for Cancer Control (UICC) surgiu em 1977 com uma proposta de uniformizar a informação. A edição atual, sétima, lançada em 2009, serve como referência para todos os casos de câncer diagnosticados a partir de 1º de janeiro de 2010¹.

O objetivo deste capítulo é revisar conceitos básicos e abordar os exames mais comumente utilizados na prática clínica. A literatura específica do tema deverá ser consultada para informações mais pormenorizadas sobre cada tipo de tumor.

Sistema TNM

O sistema TNM foi historicamente baseado em características anatômicas do tumor, porém o crescente o número de variáveis clínicas, demográficas, histológicas e moleculares vem tornando necessária a incorporação de algumas destas características, o que já vem ocorrendo, como nos casos de tumores da linhagem germinativa¹. Por outro lado, o simples acréscimo de novas variáveis torna inviável a comparação com pacientes tratados no passado, acrescenta maior custo e torna necessário o desenvenvolvimento de expertise para essa análise.

Novas revisões são feitas a cada 6 a 8 anos e, em breve, os diversos grupos participantes discutirão a necessidade ou não de inclusão de novas variáveis, assim como a modificação das já existentes.

Definições do TNM

O estádio no qual a doença se encontra depende basicamente do agrupamento das características descritas em cada uma das três variáveis – tumor primário (T), linfonodos locorregionais (N) e metástases (M) –, o agrupamento é realizado segundo semelhança do prognóstico, do ponto de vista de sobrevida principalmente (Quadro 1). O significado de cada descritor (p. ex., T1, N2) assim como a presença de subdivisões varia amplamente conforme o sítio do tumor primário.

Quanto ao descritor M, a edição atual do manual da AJCC para estadiamento dos tumores excluiu a classificação Mx. Ou seja, determinou-se que o estadiamento clínico do M seja feito de maneira sucinta, com anamnese, exame clínico e exames básicos de imagem, se indicados. Todos aqueles casos em que não são evidenciadas lesões à distância devem ser classificados como M0.

Quadro 1. Sisten	na TNM	
Tumor primário (T)		
ТО	Sem evidência de tumor primário	
Tis	Carcinoma in situ	
T1, T2, T3, T4	Aumento da extensão do tumor primário	
Tx	Tumor primário não pode ser definido	
Linfonodos regiona	ais (N)	
N0	Sem linfonodos regionais acometidos	
N1, N2, N3	Aumento do número/extensão de linfonodos acometidos	
Nx	Linfonodos regionais não podem ser definidos	
Metástase a distâr	ncia (M)	
M0	Sem metástases a distância	
M1	Com metástases a distância	

Momento do estadiamento

O estadiamento clínico é aquele obtido pela análise dos sintomas, exame físico, exames complementares e biópsias, antes do início do tratamento. Utiliza-se o prefixo "c" nos descritores (p. ex., cT2cN0) e é empregado principalmente para comparar populações e definir o melhor tratamento inicial.

No estadiamento patológico, são incorporados os resultados da ressecção cirúrgica do tumor primário e utiliza-se o descritor "p" (p. ex., pT3pN1). A grande utilidade é estimar de forma mais precisa o prognóstico e definir o tratamento que segue a cirurgia (adjuvante).

Por fim, o estadiamento pós-neoadjuvância utiliza os mesmos descritores com o prefixo "y" (p. ex., paciente com câncer de mama submetido à quimioterapia neoadjuvante e em seguida a ressecção do tumor primário – ypT1ypN0). Serve como parâmetro para a análise da resposta ao tratamento neoadjuvante.

Os agrupamentos são definidos por algarismos romanos e resumem os descritores T, N e M. Como regra geral, na maioria das neoplasias sólidas, o estádio I denota uma doença inicial, estádios II e III, uma maior extensão do tumor primário ou do acometimento linfonodal e, finalmente, estádio IV, pacientes com doença metastática (M1).

Métodos de estadiamento

Existem diversos métodos de estadiamento e a estratégia usada em cada caso depende essencialmente do sítio primário e/ou da histologia. Ainda, a necessidade de algum tratamento complementar é definida em alguns casos pelo estadiamento clínico e em outros pelo patológico. Por exemplo, em um paciente com câncer de esôfago, a necessidade de quimo e/ou radioterapia neoadjuvante dependerá do estadiamento clínico, já em um paciente com câncer de cólon, a necessidade de quimioterapia adjuvante dependerá do estadiamento patológico.

Exame físico

É método mais simples e menos invasivo para determinar a extensão da doença. Por exemplo, já a partir da inspeção é possível detectar lesões-satélite de um melanoma cutâneo (Figura 1) ou até mesmo os achados compatíveis com acometimento da pele em um carcinoma inflamatório da mama (Figura 2).

Outro momento crucial no exame físico do paciente oncológico é a palpação de possíveis linfonodomegalias. A palpação de linfonodos axilares (se posteriormente confirmados como patológicos) pode determinar a necessidade de quimioterapia neoadjuvante em uma paciente com câncer de mama. Ainda, em um paciente com câncer de cabeça e pescoço que apresente uma extensa linfonodomegalia cervical pode se optar pelo tratamento local com radioterapia, associada ou não à quimioterapia, em vez do tratamento cirúrgico inicial.

Além disso, a palpação de linfonodos distantes do tumor primário pode ser uma contraindicação a um tratamento cirúrgico, o qual seria fútil neste cenário. Por exemplo, a palpação de linfonodos com características patológicas na região supraclavicular torna a ressecção de



Figura 1. Melanoma cutáneo com lesões-satélite (setas).



Figura 2. Carcinoma inflamatório na mama esquerda.

um tumor primário do estômago um procedimento fútil do ponto de vista oncológico.

Por fim, a detecção de derrames cavitários (ascite, derrame pleural) determina um estágio avançado na maioria dos tumores sólidos e, portanto, deve ser confirmado por meio de citologia oncótica ou biópsia, sempre que estiver indicado.

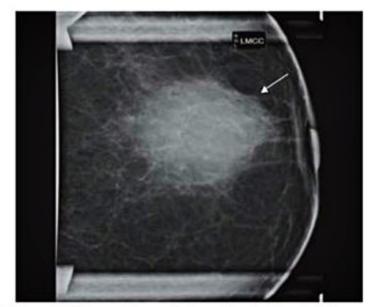
Exame ginecológico

O exame ginecológico tem papel tanto naquelas pacientes com tumores do trato genital feminino como em pacientes com outros tumores pélvicos, quando existe a possibilidade de invasão local. Nestas últimas, o objetivo do exame ginecológico é auxiliar na determinação da extensão de uma exenteração pélvica, contraindicar alguma eventual cirurgia, caso se julgue oncologicamente fútil ou ao menos antever possíveis complicações pós-operatórias. Ainda, tendo em vista o fator de risco em comum (papilomavírus humano [HPV]) pacientes com carcinoma epidermoide do canal anal tem risco aumentado de tumores genitais relacionados (colo do útero, vagina e vulva)².

O câncer de colo do útero foi responsável por 530 mil novos casos e 265 mil mortes no mundo, em 2012³. Está fortemente associado ao HPV e 85% dos novos casos e das mortes ocorrem em países em desenvolvimento³. O estadiamento desta doença é feito basicamente pelo exame ginecológico e deve ser conduzido por médico experiente. Lesões menores, localizadas no colo do útero podem ser tratadas com procedimentos ablativos ou cirurgia, no entanto, caso seja detectado acometimento dos paramétrios, a radioterapia com ou sem quimioterapia é o método de tratamento local de eleição⁴.

Mamografia/ultrassonografia das mamas

Ambos os exames se complementam e fazem parte do processo desde o rastreamento, diagnóstico e ainda, são essenciais no estadiamento local nos casos de câncer de mama (Figuras 3 e 4). O grande papel como exame de estadiamento é detectar lesões multicêntricas, linfonodos no prolongamento axilar ou na axila, assim como avaliar a proporção entre o tamanho do tumor e o tamanho da mama, ponto crucial na decisão de qual será o tratamento inicial



■ Figura 3. Mamografia com lesão nodular (seta) espiculada, com contornos irregulares e alteração da arquitetura da glândula, compatível com câncer de mama.

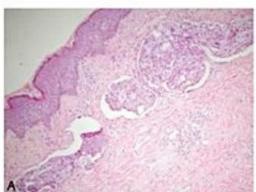
(quimioterapia versus cirurgia) e qual a abordagem cirúrgica a ser proposta (setorectomia versus mastectomia).

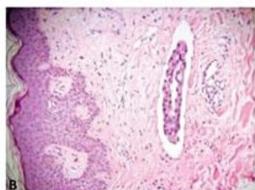
O câncer de mama se apresenta mamograficamente na forma de lesões sólidas, principalmente espiculadas, ou na forma de microcalcificações agrupadas. Embora estas microcalcificações subestimem a extensão do tumor no anatomopatológico, essa discrepância é menor que 2 cm em 80 a 85% dos casos⁵.

A ultrassonografia (Figura 5), a despeito de ser um método operador-dependente, é de grande utilidade para diferenciar lesões sólidas e císticas, assim como avaliar lesões detectadas na mamografia em pacientes com mamas densas. Neste contexto, possui sensibilidade de 98,4% e valor preditivo negativo de 99,5%. Além disso, é de grande utilidade na avaliação do prolongamento axilar e da axila, servindo como guia para aqueles casos em que se necessita biópsia de algum linfonodo suspeito.

Tomografia computadorizada/ressonância magnética

São os exames mais aplicados no estadiamento dos pacientes oncológicos, com grande utilidade para avaliar a extensão local da doença, assim como presença de linfonodos locorregionais e metástases viscerais a distância (Figura 6).





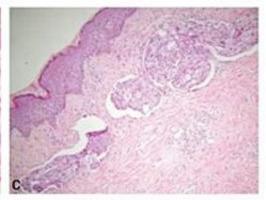


Figura 4. Aspecto histológico da biópsia de nódulo mamário (Figura 3), correspondendo a carcinoma ductal invasivo da mama esquerda.



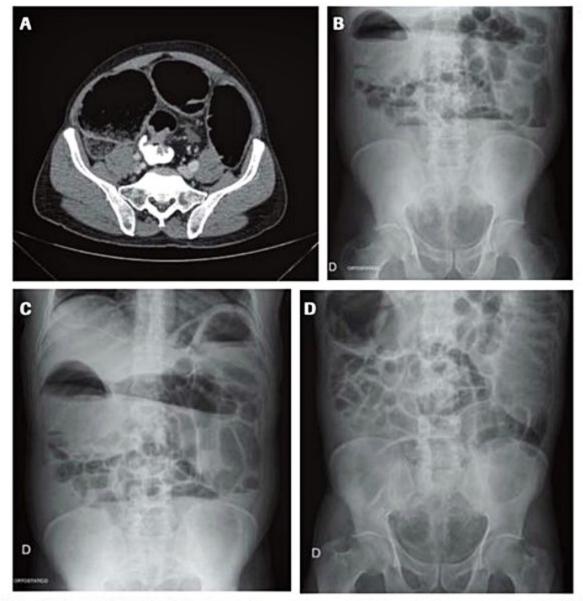
Figura 5. Ultrassonografia com volumosa lesão hipoecoica com contornos mal delimitados, compatível com câncer de mama.

A ressonância magnética é superior à tomografia computadorizada em algumas situações, entre elas:

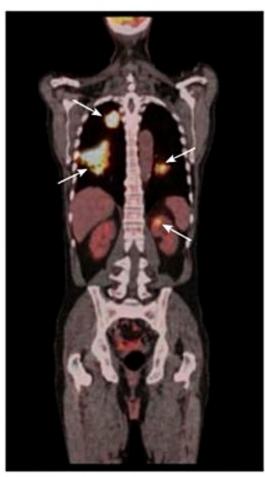
- Avaliação do T e N em tumores pélvicos como no câncer de reto⁷.
- Avaliação do sistema nervoso central de casos com grande probabilidade de disseminação para este sítio (sintomas sugestivos, carcinoma de pulmão de células pequenas)⁸.
 - Tumores primários do sistema nervoso central.
- Diferenciação de nódulos hepáticos metastáticos de outras etiologiasº.

Tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT)

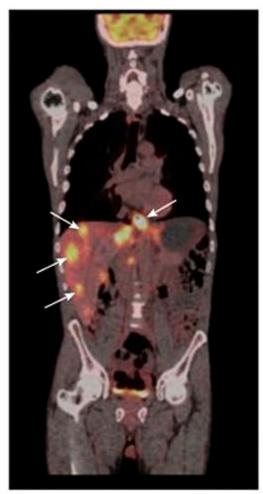
Esta é uma modalidade de diagnóstico por imagem que utiliza como radiofármaco o flúor-18 ligado a moléculas de glicose criando a 2-[F18]-fluoro-2-deoxi-glicose (FDG). A captação destas moléculas pelas células tumorais permite uma análise funcional fundida as imagens da tomografia (Figuras 7 e 8).



■ Figura 6. Obstrução intestinal por câncer na transição do retossigmoide, com distensão de alças a montante e sem gás no reto. (A) Tomografia computadorizada de abdome com grande distensão de alças e tumor ocupando parcialmente a luz do reto (setas) neste corte. (B e C) Radiografias simples de abdome em pé, com distensão de alças e nível líquido. (D) Radiografia simples de abdome deitado, não se observa o nível líquido nesta posição.



■ Figura 7. PET-CT com lesão pulmonar hipercaptante, com lesões no pulmão contralateral e na adrenal, sugestivas de metástases.



■ Figura 8. PET-CT com lesão hipercaptante na transição esofagogástrica compatível com tumor primário e múltiplas lesões hepáticas metastáticas.

Após um entusiasmo inicial, o método demonstrou ser de grande utilidade em alguns cenários de forma especial:

- Estadiamento inicial e avaliação da resposta à quimioterapia nos portadores de doenças linfoproliferativas¹⁰.
- Pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, em que o exame estiver associado à redução relativa de 51% de toracotomias fúteis quando comparado a tomografias computadorizadas convencionais (41 versus 21%)¹¹.
- Em pacientes com câncer de esôfago, o PET-CT é mais sensível que a tomografia para avaliação da doença metastática, com mudança na conduta em até 34% dos casos¹².

Cintilografia óssea

Método amplamente utilizado para visualização de lesões ósseas, uma vez que analisa o esqueleto por inteiro de forma rápida e prática (Figura 9). O traçador mais utilizado é o 99m-Tc-metilenodifosfato (99mTc-MDP) e este acumula em áreas de intensa atividade osteoblástica, o que justifica a sensibilidade entre 79 e 86% e especificidade entre 81 e 88% em pacientes com câncer de pulmão, mama e próstata¹³. Naquelas lesões mais agressivas em que a atividade osteoclástica for muito superior



■ Figura 9. Cintilografia óssea com imagem compatível com múltiplas metástases ósseas predominantemente no esqueleto axial.

à osteoblástica, assim como em pacientes com mieloma múltiplo, o exame pode apresentar falso-negativo em até 20% dos casos¹³.

Nasofibrobroncoscopia

Ao estudar as vias áreas, desde as fossas nasais até o início da árvore brônquica, este método se mostra imprescindível como exame de estadiamento em três cenários:

- Avaliar a extensão local de tumores desde a nasofaringe até a laringe.
- Avaliar a localização e a distância da carina nos tumores primários do brônquio/pulmão.
- Avaliar a invasão da árvore traqueobrônquica de outros tumores, como o câncer de esôfago.

Neste último caso, a broncoscopia demonstrou invasão da árvore respiratória em até 10% dos casos considerados operáveis quando avaliados apenas por tomografias, contraindicando a esofagectomia¹⁴. Sendo assim, está indicada naqueles casos em que o câncer de esôfago estiver localizado acima do nível da carina.

Ultrassom endoscópico

O ultrassom endoscópico transretal é o método padrão-ouro para estadiamento local dos tumores de reto. Para avaliação do tumor primário (estadiamento T), possui acurácia entre 80 a 95%, superior à ressonância magnética (75 a 85%) e à tomografia computadorizada (65 a 75%)¹⁵. A maior utilidade deste exame é diferenciar um tumor T1-2, candidato à cirurgia primária, de um T3-4, candidato à quimiorradioterapia neoadjuvante seguido de cirurgia (Figura 10).

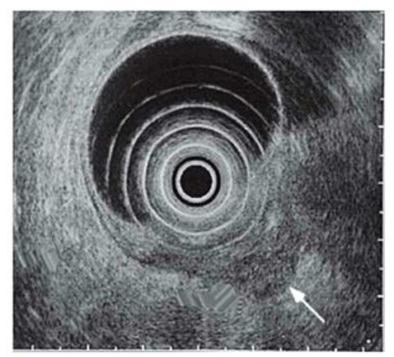
Além disso, um exame com boas condições técnicas é capaz de verificar de forma detalhada o grau de invasão nas diversas camadas da parede do órgão. Um exame realizado com a frequência entre 7,5 e 12 MHz consegue visualizar cinco camadas na parede: mucosa superficial, mucosa profunda, submucosa, muscular própria e adventícia (Figura 11).

No câncer de esôfago, este exame vem adquirindo papel importante no estadiamento locorregional, pois se mostrou mais sensível que a própria tomografia na detecção de linfonodos regionais. A sensibilidade foi de 85% para os linfonodos celíacos e 80% para os demais linfonodos regionais, enquanto se encontra em torno de 50% com tomografia e 55% com PET-CT¹⁶.

Laparoscopia

Alguns tumores intra-abdominais possuem como característica precoce disseminação peritoneal, o que contraindica a resseccção com intuito curativo.

Em se tratando de câncer de estômago, até 30% dos casos classificados como T1 por ultrassom endocópico já apresentam carcinomatose ao diagnóstico¹⁷. A laparoscopia de estadiamento pode alterar a conduta em até 50%



■ Figura 10. Ultrassom endoscópico transretal com tumor cT3cN0. Nota-se que o contorno hipoecoico da camada muscular é interrompido por uma lesão irregular, indicando infiltração pelo tumor no tecido perirretal.

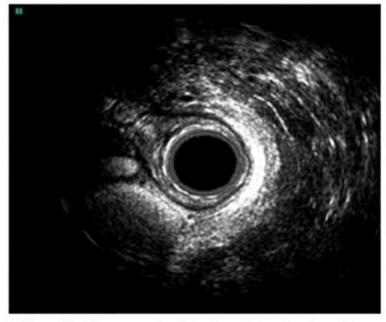


Figura 11. Ultrassom endoscópico transretal mostrando as diversas camadas da parede do órgão.

dos casos e evita uma laparotomia fútil em até 40% dos casos, estando indicada principalmente naquelas lesões T3 ou T4¹⁷.

O papel da lavagem peritoneal ainda é duvidoso no câncer gástrico. Pacientes nesta condição costumam ser encaminhados para quimioterapia neoadjuvante, reservando a ressecção para um segundo momento, a depender da resposta ao tratamento sistêmico.

Cistoscopia

Exame de crucial importância no estadiamento do câncer de bexiga. Um exame adequado deve conter uma amostragem satisfatória da camada muscular, pois a ausência de invasão permite o tratamento com ressecções locais endoscópicas. O câncer músculo-invasivo demanda um tratamento mais intenso, seja quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia, seja de ressecção transuretral máxima seguida de quimo e radioterapia.

Considerações finais

O cuidado do paciente oncológico deve transcorrer por meio de um processo lógico, o qual se inicia a partir da investigação de um sintoma, a partir de algum exame de rastreamento ou até mesmo ao acaso, seguidos na maioria das vezes por um procedimento de biópsia (Figura 12).

O passo seguinte, descrito neste capitulo, é determinar a extensão da doença, seja por meio de exames antes do tratamento local definitivo (estadiamento clínico), seja por meio do tratamento cirúrgico em si (estadiamento patológico).

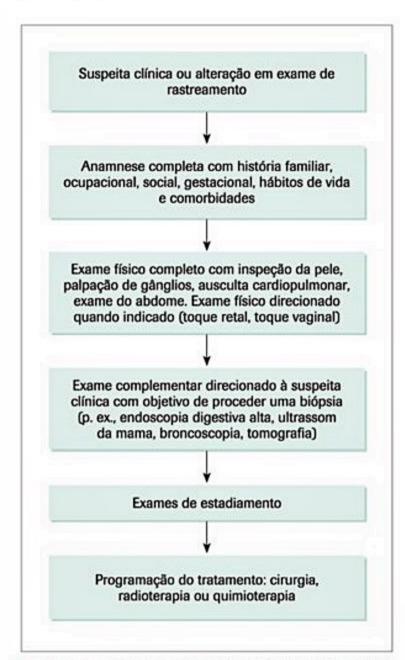


Figura 12. Fluxograma de diagnóstico e estadiamento no paciente oncológico.

A despeito da existência de uma série de modelos de estadiamento para os mais variados tumores, o sistema TNM se tornou o padrão na maioria dos casos. Constantemente atualizado, este modelo serve para comparar pacientes e seus respectivos desfechos entre as diversas instituições, além de proporcionar recrutamento mais homogêneo de pacientes em estudos clínicos.

Referências bibliográficas

- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. editors. American Joint Committee on Cancer Staging Manual. 7th. New York: Springer; 2010.
- Gaudet M, Hamm J, Aquino-Parsons C. Incidence of ano-genital and head and neck malignantes in women with previous diagnoses of cervical intraepithelial neoplasia. Gynecol Oncol. 2014;134:523-6.
- World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012. Disponível em: http://globocan.iarc.fr [Acessado em 6 mar. 2015].
- National Comprehensive Cancer Network. Disponível em: www.nccn.org [Acessado em 6 mar. 2015].
- Holland R, Hendriks JH, Vebeek AL, Mravunac M, Schuurmans Stekhoven JH. Extent, distribution, and mammographic/histologic correlation of breast ducal carcinoma in situ. Lancet. 1990;335(8688):519-22.
- Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguis between benign and malignant lesions. Radiology. 1995;196:123-34.
- Kim NK, Kim MJ, Yun SH, Sohn SK, Min JS. Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. Dis Colon Rectum. 1999;42(6):770-5.
- Hochstenbag MM, Twijnstra A, Wilmink JT, Wouters EF, ten Velde GP. Asymptomatic brain metastases (BM) in small cell lung cancer (SCLC): MR-imaging is useful at initial diagnosis. J Neurooncol. 2000;48(3):243-8.
- Semelka RC, Schlund JF, Molina PL, Willms AB, Kahlenberg M, Mauro MA, et al. Malignant liver lesions: comparison of spiral CT arterial portography and MR imaging for diagnostic accuracy, cost, and effect on patient management. J Magn Reson Imaging. 1996;6(1):39-43.
- 10. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA; Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Osea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkins Study Group; Japanese Lymphorra Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-68.
- van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. Lancet. 2002;359(9315):1388-93.
- Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. J Clin Oncol. 2000;15(18):3202-10.
- Yang HL, Liu T, Wang XM, Xu Y, Deng SM. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. Eur Radiol. 2011;21(12):2604-17.
- Riedel M, Hauck RW, Stein HJ, Mounyam L, Schulz C, Schömig A, Siewert JR. Preoperative bronchoscopic assessment of airway invasion by esophageal cancer: a prospective study. Chest. 1998;113(3):687-95.
- Solomon MJ, McLeod RS. Endoluminal transrectal ultrasonography: accuracy, reliability, and validity. Dis Colon Rectum. 1993;36(2):200-5.
- van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. Br J Cancer. 2008;98(3):547-57.
- Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, Lourenco L, Helyer L, Mahar A, et al. A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer. Gastric Cancer. 2012;15(Suppl 1):S38-47.



Prevenção Primária e Secundária do Câncer

Daniel Fernandes Saragiotto

SUMÁRIO

Introdução, 410

Definições, 410

Prevenção primária, 410

Tabagismo, 411

Alcool, 412

Sobrepeso, obesidade e atividade física, 412

Exposição solar, 412

Dieta, 413

Agentes biológicos, 413

Poluição ambiental, 413

Prevenção secundária, 414

Câncer de colo de útero, 414

Câncer de mama, 415

Câncer colorretal, 415

Câncer de próstata, 417

Câncer de pulmão, 417

Outros, 418

Considerações finais, 418

Referências bibliográficas, 418

Introdução

O câncer vem se tornando cada vez mais presente no dia a dia dos médicos, não só no Brasil, mas mundialmente. As estatísticas da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (International Agency for Research on Cancer), da Organização Mundial da Saúde (OMS), mostraram 14,1 milhões de casos novos e 8,2 milhões de mortes por câncer em todo o mundo em 2012. A expectativa é que estes números continuem a aumentar anualmente, sobretudo em países em desenvolvimento, que já concentram hoje 57% dos casos de câncer e 65% das mortes relacionadas ao câncer no mundo¹.

Nas últimas décadas, diversos avanços relacionados à terapia do câncer têm trazido melhores resultados, com aumento das taxas de cura ou ganho de sobrevida nos pacientes ainda incuráveis. Considerando-se que grande parte destes tumores são passíveis de prevenção, provavelmente maior enfoque nesta ação tem potencial de trazer resultados impactantes, com redução da incidência,

gravidade (pelo diagnóstico em estádios mais precoces) e mortalidade da doença.

O intuito deste capítulo é revisar e apontar, baseando-se nas evidências científicas mais recentes, as táticas de prevenções primária e secundária do câncer.

Em relação à população brasileira, para se ter uma dimensão do problema do câncer, os dados estimados pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) para o ano de 2014 mostravam cerca de 576.000 casos novos de câncer. Entre todos os tipos, destacam-se numericamente os cânceres de pele do tipo não melanoma (182 mil casos novos), seguido pelos tumores de próstata (69 mil), mama feminina (57 mil), cólon e reto (33 mil), pulmão (27 mil), estômago (20 mil) e colo do útero (15 mil)².

Definições

Antes de discutir as estratégias de prevenção, é importante rever estes conceitos. O termo prevenção primária foi estabelecido por Hugh Leavell & E. Guerney Clark (da Harvard e da Columbia University Schools of Public Health, respectivamente) e atribuído a medidas de promoção de saúde e proteção específica². Ou seja, medidas que possam detectar um estágio pré-patológico da doença (que neste capítulo será alguma neoplasia maligna), impedindo ou minimizando a chance de a doença se estabelecer. Como exemplos, no contexto deste capítulo, há a não exposição a fatores cancerígenos, adoção de hábitos de vida saudáveis, cuidado com higiene e imunização (contra alguns agentes, especialmente virais, que se relacionam a neoplasias malignas). Já a prevenção secundária relaciona-se ao diagnóstico precoce, tratamento imediato e prevenção de sequelas3. O grande exemplo são os exames de rastreamento (screening) das neoplasias malignas. Por fim, a prevenção terciária (que foge ao escopo deste capítulo) relaciona-se à reabilitação ou ao tratamento, após a doença já ter se estabelecido3.

Prevenção primária

Considerando-se o já citado conceito de prevenção primária, conhecer os principais fatores de risco relacionados ao desenvolvimento das neoplasias ajuda no desenho das estratégias preventivas. Um estudo publicado na Lancet, em 2005, apontou nove fatores de risco modificáveis como responsáveis por 35% das mortes por câncer mundialmente: tabagismo, uso de álcool, dieta pobre em frutas e vegetais, sobrepeso, sedentarismo, sexo desprotegido, poluição do ar urbano, uso de combustíveis sólidos e contaminações biológicas dentro do ambiente de cuidado à saúde4. Também é fundamental ter ciência das substâncias carcinógenas já estudadas. A agência internacional de pesquisa sobre o câncer (The International Agency for Research on Cancer) publicou recentemente uma atualização classificando aos menos cem carcinógenos, incluindo substâncias, compostos químicos, hábitos, alguns medicamentos, agentes biológicos e físicos. Trata-se de uma leitura recomendada para se aprofundar neste assunto5.

Este tema corresponde a um campo de extensa literatura, em geral de dificil e árdua leitura. De uma maneira mais prática a ideia deste capítulo é focar nas estratégias de prevenção existentes e recomendadas para as principais neoplasias, permitindo ao clínico incorporá-las e trazê-las para discussão na relação médico-paciente no consultório.

Importantes conceitos que envolvem a medicina do trabalho, com situações de risco e estratégias mais específicas de prevenção, não serão abordados aqui, havendo já literatura mais específica de livre acesso e que pode ser consultada (como as Diretrizes para a Vigilância do Câncer Relacionado ao Trabalho, publicação do Ministério da Saúde do Brasil)⁶.

Tabagismo

Estima-se que o fumo seja responsável sozinho por 21% das causas de morte por câncer no mundo hoje em dia. Nos países com alta renda esta fração atinge 29%, sendo menor, por enquanto, nos países de baixa e média rendas, onde a estimativa é de 18% das causas de morte⁴.

O uso do tabaco (hábito antigo na história da humanidade) se tornou mais disseminado na população mundial pela industrialização e produção de cigarros em larga escala no século XX. Cabe aqui uma pequena revisão histórica.

O empresário americano James Buchanan Duke (conhecido como "Buck") destacou-se ao revolucionar a indústria do tabaco. Além do emprego de máquinas para produção de cigarros, o que aumentou imensamente a capacidade de produção (de 200 cigarros manuais por turno de trabalho para 120 mil unidades ao dia), Duke foi pioneiro nas estratégias de divulgação e marketing (objetivando aumentar o número de clientes), investindo valores elevados em patrocínios de eventos como corridas, concursos de beleza, anúncios em revistas e inclusão de figurinhas colecionáveis nas carteiras de cigarro. Apesar deste crescimento inicial, que chegou a ser combatido (não com justificativas de saúde, mas sim morais do uso de cigarro), o maior passo para o avanço dos cigarros ocorreu em 1902, quando o empresário fundou a empresa britânica British American Tobacco (existente até hoje, atuante em praticamente todos os países do mundo, proprietária de marcas de cigarro Lucky Strike*, John Player*, Pall Mall* e Rothmans*, entre outras; e maior acionista da Souza Cruz, empresa nacional) e expandiu o mercado para o restante do mundo, o que pode ser encarado como uma antecipação do processo de globalização. "Buck" também foi responsável por grandes doações (mais de US\$ 100 milhões na época, o que corresponderia – conforme dados atualizados de 2005 – a mais de um bilhão de dólares) para o Trinity College, em Durham, Carolina do Norte, que foi rebatizado de Duke University, em 1924 (em homenagem a James Buchanan Duke e seu pai, Washington Duke, outro benfeitor). Ironicamente, a Duke University abriga hoje uma das mais importantes faculdades de medicina dos EUA.

Historicamente sabe-se que a informação de que o tabaco está associado ao maior risco de neoplasias malignas, especialmente de câncer de pulmão, demorou a ser percebida (ou pelo menos divulgada com maior destaque, apesar das publicações em importantes periódicos⁸⁻¹⁰), efetivada somente a partir da década de 1960, a data de publicação dos primeiros relatórios nos Estados Unidos, como o que foi feito pelo Surgeon General (porta-voz líder do governo federal sobre assuntos de saúde pública), em 11 de janeiro de 1964, publicado pelo contra-almirante e médico Dr. Luther Terry Leonidas, enfatizando que o tabagismo poderia ser perigoso para a saúde. Isto desencadeou esforços antitabagismo em todo o país, que se intensificaram bastante nas décadas seguintes.

Voltando agora aos aspectos mais pertinentes ao médico sobre a relação entre o tabagismo e o câncer, sabese que o maior risco de desenvolvimento de câncer em quem fuma não se restringe apenas aos pulmões (para neoplasias pulmonares o risco de desenvolvimento da doença é 20 a 30 vezes maior, em relação aos não fumantes²). O tabagismo é reponsável por grande parcela dos tumores malignos de boca e orofaringe, esôfago, estômago, figado, pâncreas, colo de útero, bexiga e leucemia⁴. Há também trabalhos que associam o uso do tabaco com maior risco de desenvolvimento de adenomas colorretais (que são fatores de risco para o câncer colorretal)¹¹ e com maior mortalidade por câncer colorretal¹².¹³. Outros tumores associados ao tabagismo são também os tumores de seios paranasais, nasofaringe e rim¹⁴.

Do ponto de vista da prevenção primária, não fumar (e se pode expandir também para a recomendação de viver em ambiente livre de tabaco, visto o risco do tabagismo passivo¹⁴) represente talvez uma das medidas mais importantes para evitar diversos tipos de neoplasias malignas. Para quem já fuma, deve-se destacar que a cessação do tabagismo tem grande impacto na redução de risco de desenvolver câncer de pulmão. Um importante estudo caso-controle realizado no Reino Unido demonstrou que em homens tabagistas que paravam de fumar na idade de 60, 50, 40 e 30 anos o risco cumulativo de desenvolver câncer de pulmão aos 75 anos era, respectivamente, 10%, 6%, 3% e 2%. Isto mostra que parar de fumar antes da meia idade evitaria mais de 90% do risco de

câncer de pulmão atribuível ao tabaco¹⁵. O mesmo grupo de autores demonstrou maior mortalidade geral (e não apenas relacionada ao câncer) em mulheres fumantes¹⁶ (sendo o câncer de pulmão uma das mais importantes) e em médicos¹⁷, destacando os beneficios da cessação do hábito o mais precocemente possível, o que reforça a importância desta medida preventiva.

Recomenda-se a leitura de diretrizes específicas para auxilar o clínico no manejo dos pacientes em sua luta contra o tabagismo¹⁸.

Álcool

O álcool pode ser considerado também como um dos grandes vilões em relação ao aumento de risco de câncer. Há associação com maior risco de câncer de boca e orofaringe, esôfago e mama¹¹. Estima-se que 3,6% dos cânceres no mundo estejam relacionados ao álcool e, apesar dos mecanismos de carcinogênese não serem totalmente esclarecidos, aponta-se o acetaldeído (um metabólito do etanol) como o maior responsável¹⁹.

Um estudo com mais de 1.280 milhão de mulheres inglesas mostrou que o consumo baixo a moderado de álcool está associado ao aumento de 15 casos de câncer para cada mil mulheres até os 75 anos de idade (principalmente mama, cavidade oral e reto)²⁰. Em outra grande coorte europeia (mais de 360 mil homens e mulheres) o consumo de álcool foi apontado como responsável por 10% da incidência dos tumores nos homens e 3% nas mulheres (principalmente trato aerodigestivo superior, fígado, colorretal e mama feminina)²¹.

A recomendação de prevenção primária para os tumores relacionados ao etilismo se direciona ao não uso do álcool, ou ao menos a uma limitação do uso (baseando-se nos estudos que avaliam consumo moderado ou maior de álcool). Deve-se destacar, entretanto, o resultado de uma metanálise em que mesmo o consumo de álcool em doses baixas levou ao aumento do risco de neoplasias (de cavidade oral, faringe, esôfago e mama feminina)²².

Sobrepeso, obesidade e atividade física

O sobrepeso e a obesidade estão associados com diversos tipos de cânceres: colorretal, mama, corpo de útero, vesícula biliar e rim⁴. A obesidade também está relacionada à doença do refluxo gastroesofágico, que é um fator de risco para desenvolvimento do adenocarcinoma de esôfago distal e transição esofagogástrica²³. Medidas para o controle de peso têm potencial de prevenção para estas neoplasias, e atitudes simples de conscientização para cuidados com a dieta e atividade física são fundamentais. Um dado interessante é que em pacientes submetidos a atitudes mais agressivas de controle do peso, como a cirurgia bariátrica, também houve redução do risco de neoplasias, que chegou a 60% em uma grande coorte retrospectiva²⁴.

Outro tópico que acaba se relacionando com o controle de peso é a atividade física regular. As evidências para os tumores de mama e colorretal são mais robustas nestes casos. Em duas metanálises, o risco-relativo (RR) de câncer colorretal foi inversamente proporcional com a atividade física (RR de 0,76, com intervalo de confiança (IC) de 95% variando de 0,72 a 0,81)²⁵ e também se verificou redução no risco de desenvolvimento de adenomas (lesões precursoras do câncer)²⁶, o que reforça a indicação desta medida como prevenção. Em outro estudo de coorte, também se viu benefício em relação à maior atividade física e incidência de câncer de mama²⁷.

Importante destacar que o efeito protetor da atividade física tem papel de proteção adicional e não só pelo simples controle da obesidade²⁸. A atividade física sugere ser benéfica também na prevenção do câncer de próstata²⁹ e endométrio³⁰.

O mecanismo que correlaciona o controle de peso, a atividade física e a redução do risco de câncer não é conhecido por completo, mas há sugestão de que diversos fatores que passam por mudanças em níveis hormonais, fatores de crescimento e atividade do sistema imune.

Exposição solar

Os tumores de pele podem ser divididos em do tipo não melanoma (com alta incidência, como citado no início do capítulo, mas mínimo impacto na mortalidade, pela menor agressividade) e o melanoma (incidência menor, porém considerado um dos tumores mais agressivos entre todas as neoplasias sólidas). Ambos estão ligados à exposição solar, em especial à radiação ultravioleta², sendo os tumores de pele não melanoma mais relacionados à exposição solar crônica (pessoas que trabalham ao ar livre sem proteção adequada, o clássico o exemplo em nosso país dos idosos – imigrantes ou descendentes de europeus, com pele clara – que trabalhavam na lavoura no século XIX, início do século XX) e os tumores do tipo melanoma mais relacionados à exposição intermitente, intensa, por curtos períodos (p. ex., a exposição solar na infância)³¹.

Embora sejam estudos difíceis de serem conduzidos, dada a necessidade de seguimento de longo prazo e do monitoramento da intervenção, alguns conseguiram demonstrar a redução de tumores de pele (não melanoma e melanoma) com o uso de protetores solares^{32,33}.

Como medidas de prevenção primária recomendase evitar a exposição ao sol no horário das 10h às 15h, quando os raios solares são mais intensos. Mesmo durante o período adequado, é necessária a utilização de proteção como chapéu, guarda-sol, óculos escuros e filtros solares com fator de proteção 15 ou mais. O recente Consenso Brasileiro em Fotoproteção da Sociedade Brasileira de Dermatologia pode ser consultado para informações mais aprofundadas³⁴.

Importante lembrar que o uso de câmaras de bronzeamento artificial também está correlacionado com o aumento de incidência de câncer de pele, especialmente do melanoma, significando que não devem ser recomendadas^{35,36}. O primeiro uso destes equipamentos antes dos 35 anos de idade está associado com RR de aparecimento de melanoma de 1,87 (IC: 1,41-2,48)³⁶.

Dieta

Trabalhos avaliando papel de dieta e certos micronutrientes na prevenção do câncer são inúmeros, porém sempre com dificuldades de interpretação (por problemas como muitos fatores de confusão, tamanho do estudo, tipo de estudo e dificuldades de condução e controle em estudos prospectivos de intervenção).

Resumindo-se, existe a evidência em relação a alguns aspectos da dieta e para alguns tipos de neoplasias. O maior consumo de frutas e vegetais, algo muito aceito por todos como medida preventiva na proteção contra o câncer, parece ter papel (embora modesto) em um grande estudo prospectivo, em que o consumo de ao menos 200 g/dia de frutas e vegetais combinados apontou um hazard ratio (HR) de 0,97 (IC 95%: 0,96-0,99); no caso do consumo de 100 g/dia de vegetais, o HR foi de 0,98 (IC 95%: 0,97-0,99) e, no caso de consumo de 100 g/dia de frutas, o HR foi 0,99 (IC 95%: 0,98-1,00)³⁷.

Outras associações que merecem citação: aparentemente maior consumo de carne vermelha se associou ao maior risco de câncer colorretal³⁸; dieta rica em gorduras e maior risco de câncer de próstata, algo que permanece em debate³⁹; dieta rica em cálcio e menor risco de neoplasias, especialmente do trato digestivo (cólon)⁴⁰; maior consumo de fibras e menor risco de câncer colorretal^{41,42}.

Cabe ressaltar que uma questão polêmica que é a suplementação de vitaminas, em geral, falhou em demonstrar eficácia na prevenção do câncer, portanto não recomendada, por exemplo, pelas diretrizes mais recentes da U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), que inclusive contraindica formalmente a suplementação de betacaroteno (pelo aumento do risco de câncer de pulmão) e vitamina E (ineficácia comprovada)⁴³.

Considerando-se as informações citadas, bem como diversos outros trabalhos aqui não citados e também as dificuldades nas interpretações, a sugestão da American Cancer Society⁴⁴ parece bem equilibrada em relação ao tema dieta e prevenção do câncer:

- Consumir uma dieta saudável, com ênfase em alimentos de origem vegetal.
- Escolher alimentos e bebidas em quantidades que ajudem a atingir e manter um peso saudável.
- Limitar o consumo de carne processada e carne vermelha.
- Comer, pelo menos, uma medida de 2,5 xícaras de frutas e legumes todos os dias.
 - Escolher cereais integrais em vez de grãos refinados.
 - Caso beba bebidas alcoólicas, limitar o consumo.

Agentes biológicos

Estimativas mostram que até 18% das neoplasias malignas estão relacionadas a agentes infecciosos⁴⁵. Entre os agentes, os que mais se destacam são os vírus, sendo os principais: (1) papilomavírus humano (HPV) e a associação com câncer de colo de útero (e também com outras neoplasias, como tumores de cavidade oral, esôfago, pênis, vulva, vagina e canal anal); (2) vírus das hepatites B e C e carcinoma hepatocelular; (3) Epstein-Barr vírus e carcinoma de nasofaringe e o linfoma de Burkitt; (4) herpes vírus humano tipo 8 (HHV-8) e sarcoma de Kaposi; (5) HTLV-1 e leucemia de células T do adulto. Outros agentes biológicos que merecem ser lembrados são as bactérias (a principal é o Helicobacter pylori e a associação com o adenocarcinoma e o linfoma gástricos) e alguns parasitas (como Clonorchis sinensis e Opisthorchis viverrini – comuns na Ásia – e a associação com colangiocarcinoma, há uma sugestão também na literatura de que a infecção por Strongyloides stercoralis poderia representar também um fator de risco para esta mesma neoplasia; e a infecção por Schistosoma haematobium e o maior risco de câncer de bexiga)⁴⁶.

Como estratégias de prevenção primária, medidas que possam impedir a transmissão destes agentes funcionarão na prevenção do câncer. Talvez o melhor exemplo, dada a importância epidemiológica, seja a prevenção da infecção pelo HPV e o câncer de colo do útero, neoplasia muito frequente no mundo, sobretudo nos países em desenvolvimento. Estratégias que diminuam o risco de exposição ao HPV, como sexo seguro, métodos de barreira nas relações sexuais e menor número de parceiros sexuais, têm impacto na diminuição do risco de desenvolvimento do câncer de colo de útero. A vacinação contra o vírus da hepatite B e o cuidado com a não contaminação de materiais utilizados no ambiente de atenção à saúde também podem ser medidas eficazes em relação à prevenção de infecções potencialmente oncogênicas.

Outra estratégia de prevenção primária também é representada pela vacinação, também o HPV um excelente exemplo. Recentemente, o desenvolvimento de vacinas contra alguns subtipos do HPV demonstrou eficácia, como a vacina bivalente (contra os subtipos 16 e 18, mais relacionados ao câncer), eficaz em mulheres de 15 a 25 anos contra a infecção por estes subtipos⁴⁷; e a vacina quadrivalente, eficaz na prevenção de lesões de alto grau (neoplasia cervical intraepitelial grau 2 ou 3, adenocarcinoma in situ ou câncer de colo de útero) em mulheres de 15 a 26 anos⁴⁸. Dados populacionais recentes avaliando o impacto da introdução da vacina, fora do contexto de um estudo clínico, mostram real impacto na redução da infecção pelo HPV⁴⁹.

No Brasil, conforme o informe técnico da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, a recomendação atual para a vacinação contra o HPV é com o uso da vacina quadrivalente no esquema estendido (aplicando-se três doses aos 0, 6 e 60 meses) para as adolescentes do sexo feminino a partir dos 9 anos de idade (a partir de 2016)⁵⁰.

Poluição ambiental

A poluição ambiental também está correlaciona com o aumento da incidência de alguns tumores, como a exposição à inalação de doses específicas de material particulado com diâmetro menor do que 2,5 e 10 (conhecidos como PM2,5 e PM10) e a relação com o câncer de pulmão⁴.

Outro tipo a ser considerado também é a exposição, dentro do domicílio, à fumaça de combustíveis sólidos (como fogões a lenha), especialmente em ambientes pouco ventilados. Esta prática, que é mais frequente em locais de baixo nível socioeconômico, relaciona-se à maior incidência de tumores de pulmão⁴.

Medidas preventivas de não se expor a estes tipos de inalações, quando possível, podem ser recomendadas para a prevenção do câncer de pulmão. Estudos de intervenções neste sentido são limitados, mas exemplos de ações recomendadas são: troca do combustível para fontes limpas (como eletricidade); transferir a cozinha para fora da residência; colocação de ventilação (janelas) nas cozinhas e melhores fogões, com chaminés⁵¹.

Prevenção secundária

Serão discutidas agora as principais estratégias de prevenção secundária do câncer, que conforme já citado, correspondem basicamente ao rastreamento das neoplasias malignas. Nota-se que há uma diferença entre rastreamento e diagnóstico de doenças (neoplasias malignas, para este capítulo). Quando uma pessoa apresenta sinais e sintomas de uma neoplasia e um teste diagnóstico é realizado, este não representa um rastreamento. Rastreamento é feito, por definição, em pessoas assintomáticas.

Cabe aqui a revisão de alguns conceitos. Primeiramente, deve-se lembrar dos critérios de Wilson-Jungner para validar um programa de rastreamento⁵²:

- A condição (doença) precisa ser um importante problema de saúde.
 - A condição deve possuir tratamento.
- Deve haver facilidades para o diagnóstico e o tratamento.
- A doença precisa ter um estágio latente (ou seja, deve existir estágio pré-clínico, assintomático, bem definido, durante o qual a doença possa ser diagnosticada).
 - Deve haver um exame diagnóstico para a condição.
 - Este exame deve ser aceitável pelo paciente.
- A história natural da doença deve ser adequadamente compreendida.
 - Deve haver uma política de tratamento definida.
- O custo de encontrar os casos deve ser economicamente favorável em relação ao custo do tratamento tardio.
- A busca de novos casos deve ser constante (ou seja, o rastreamento deve ser um processo contínuo e sistemático).

Em segundo lugar, de acordo com a OMS, um programa de rastreamento só deve ser adotado quando:

- Existam evidências científicas que comprovem a eficácia do programa de rastreamento.
- Existam recursos (humanos, de equipamentos e tecnologia) suficientes para cobrir todo o público-alvo.
- Exista retaguarda de serviços de confirmação diagnóstica e oferta de tratamento/seguimento dos resultados anormais.
- A prevalência da doença seja grande o bastante para justificar os esforços e custos do programa de rastreamento.

Serão abordadas a seguir as evidências científicas para cada tipo de câncer, deixando claro ao final de cada tópico as recomendações existentes pelos principais grupos e sociedades, bem como a recomendação brasileira oficial (sobre o qual há influência dos critérios da OMS citados). Os aspectos técnicos de realização, resultados e interpretação dos exames não serão o foco desta revisão, mas as referências para consulta serão citadas.

Câncer de colo de útero

Um dos tumores que pode sofrer o maior impacto de programas de rastreamento talvez seja o câncer de colo de útero. Além da grande prevalência desta doença no mundo, especialmente em países em desenvolvimento, o diagnóstico de formas precursoras ou do câncer em estágio inicial pode ser realizado de uma maneira relativamente simples e com baixos custos, permitindo o tratamento precoce e a resolução da doença, com grande benefício na mortalidade.

Verifica-se, entretanto, que uma parte significativa das mulheres que desenvolvem a forma invasiva agressiva não havia sido submetida a um programa de rastreamento prévio, mesmo em países com situação econômica e acesso a saúde facilitado⁵³.

O exame citopatológico de Papanicolaou (em homenagem ao médico grego Dr. George Nicholas Papanicolaou⁵⁴, seu grande desenvolvedor) é apontado como responsável pela redução de 75% ou mais das taxas anuais de câncer de colo do útero⁵⁵ e metanálises mostram impacto também na mortalidade⁵⁶.

Além do exame citopatológico, outras técnicas foram também descritas, com maior e menor complexidades. Estudos associando-se ao Papanicolaou o exame-pesquisa do HPV mostraram maiores taxas de detecção de lesões precursoras (especialmente a neoplasia cervical intraepitelial grau 3 - NIC 3) e câncer invasivo, podendo ser considerada se disponível^{57,58}. Por outro lado, técnicas mais simples até que o Papanicolaou e com maior potencial de implementação em países de baixo nível socioeconômico, também se mostraram eficazes na prevenção. Estudo recente utilizando a técnica de inspeção visual do colo uterino com ácido acético a 4% (algo de baixo custo e fácil treinamento/execução) revelou, em uma população de mais de 150 mil mulheres indianas, redução da mortalidade do câncer de útero em 31% (RR = 0,69; IC 95% 0,54-0,88), indicando a possibilidade de prevenir mais de 72 mil mortes anualmente em países com poucos recursos59.

A recomendação do USPSTF é a de realização do rastreamento para as mulheres dos 21 aos 65 anos com o Papanicolaou a cada 3 anos; ou para mulheres de 30 a 65 anos que optem por aumentar o intervalo uma opção de combinação de citologia e pesquisa de HPV a cada 5 anos⁶⁰.

No Brasil as recomendações oficiais são61:

O método de rastreamento do câncer do colo do útero e duas lesões precursoras é o exame citopatológico. O intervalo entre os exames deve ser de três anos, após dois exames negativos, com intervalo anual.

- O início da coleta deve ser aos 25 anos de idade para as mulheres que já tiveram atividade sexual.
- Os exames devem seguir até os 64 anos e serem interrompidos quando, após essa idade, as mulheres tiverem pelo menos dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos.
- Para mulheres com mais de 64 anos e que nunca realizaram o exame citopatológico, deve-se realizar dois exames com intervalo de um a três anos. Se ambos forem negativos, essas mulheres podem ser dispensadas de exames adicionais.

Câncer de mama

Rastrear o câncer de mama é ainda um tema bastante estudado e por vezes controverso. Dentre todas as opções, a mamografia representa a melhor, e mais detalhada a seguir. Cabe citar aqui as outras abordagens, apontando as evidências existentes.

O autoexame da mama, sozinho, não deve ser recomendado como exame de rastreamento. Estudo randomizado e controlado com mais de 260 mil mulheres chinesas falhou em mostrar impacto em sobrevida, o grupo submetido à intervenção apresentou maiores taxas de biópsias negativas⁶².

Técnicas mais sensíveis, como a ressonância magnética (RM) das mamas, não foram avaliadas adequadamente em população com risco habitual de câncer. Os estudos
focam populações com risco mais elevado (mulheres com
mutações relacionadas ao câncer de mama ou história familiar fortemente positiva). Portanto, não há recomendação para o uso da RM na população geral. Além da falta de evidência científica, os custos elevados do exame e
os riscos (uso de contraste injetável e maior número de
detecção de lesões benignas) são também argumentos
contra o uso⁶³.

O papel da mamografia na redução da mortalidade por câncer de mama foi confirmado por diversos estudos e em uma grande metanálise, com RR (para mulheres de 50 a 74 anos) de 0,74 (IC 95% de 0,66-0,83) após 7 a 9 anos de seguimento64. Contudo, o tema recentemente vem sendo alvo de controvérsia em razão da publicação da atualização de 25 anos do estudo canadense de rastreamento envolvendo mais de 89 mil mulheres entre 40 e 59 anos e que não mostrou diferenças de mortalidade por câncer de mama com o uso da mamografia (em adição ao exame físico e cuidados habituais) quando tratamento apropriado e terapia adjuvante estivessem disponíveis para as mulheres. Vinte e dois por cento dos casos detectados foram considerados overdiagnosis, representando um caso de câncer de mama diagnosticado em excesso para cada 424 mulheres rastreadas65. Estes dados têm que ser analisados ainda com cautela, frente às demais evidências prévias (muitos outros trabalhos positivos) e o fato de que a população considerada teve acesso ao melhor tratamento disponível para a doença, o que não é regra em todos os países, podendo influenciar os resultados. Outra crítica é que a maioria (68%) dos tumores diagnosticados pela mamografia no estudo já eram grandes o suficiente para serem percebidos clinicamente e pacientes sintomáticas foram permitidas no estudo, ou seja, o estudo talvez não tenha avaliado o papel real do rastreamento, conforme a própria definição deste. Em pacientes já sintomáticas, a mamografia provavelmente não tem impacto na sobrevida. Importante destacar que apesar de todo o debate gerado a partir desta publicação, as recomendações em relação ao rastreamento não foram alteradas.

Na população de mulheres entre 40 e 49 anos, os resultados da metanálises não apontaram redução da mortalidade⁶⁴ e mesmo nos grandes estudos randomizados a redução observada não obteve significância estatística⁶⁶. Isto explica a controvérsia desta recomendação específica.

A recomendação do USPSTF é a realização do rastreamento do câncer de mama para as mulheres entre 50 e 74 anos com mamografia bienal. Para as mulheres entre os 40 e 49 anos, a recomendação é contra a realização, embora a decisão possa ser individual. E o ensino do xame também é contraindicado⁶³.

Em outras recomendações de grupos e sociedades médicas, como a American Cancer Society e o National Comprehensive Cancer Network (NCCN), a recomendação é pelo uso da mamografia anual a partir dos 40 anos de idade^{67,68}.

No Brasil, as recomendações oficiais são69:

- Rastreamento por meio do exame clínico da mama, para as todas as mulheres a partir de 40 anos de idade, realizado anualmente.
- Rastreamento por mamografia, para as mulheres com idade entre 50 a 69 anos, com o máximo de dois anos entre os exames.
- Exame clínico da mama e mamografia anual, a partir dos 35 anos, para as mulheres pertencentes a grupos populacionais com risco elevado de desenvolver câncer de mama.
- São definidos como grupos populacionais com risco elevado para o desenvolvimento do câncer de mama:
 mulheres com história familiar de pelo menos um parente de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) com diagnóstico de câncer de mama, antes dos 50 anos de idade; mulheres com história familiar de pelo menos um parente
 de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) com diagnóstico
 de câncer de mama bilateral ou câncer de ovário, em qualquer faixa etária; mulheres com história familiar de câncer de mama masculino; mulheres com diagnóstico histopatológico de lesão mamária proliferativa com atipia
 ou neoplasia lobular in situ.

Câncer colorretal

A importância do câncer colorretal (CCR) como um dos tumores mais incidentes, ocupando em nosso meio o terceiro lugar entre os homens e o segundo entre as mulheres (na última estimativa passando inclusive o câncer de colo de útero)², reforça a necessidade de atenção cada vez maior aos métodos de prevenção secundária.

Diversas estratégias podem ser utilizadas no rastreamento do CCR e as evidências serão apontadas.

A pesquisa de sangue oculto nas fezes com a técnica do guáiaco (chamada também o-toluidina ou química, que identifica substâncias com atividade de peroxidase, como o grupo heme da hemoglobina) se mostrou eficaz em diversos estudos na redução da mortalidade do CCR. No estudo Minnesota Colon Cancer Control Study, 46.551 indivíduos entre os 50 e 80 anos de idade foram randomizados para rastreamento ou não com sangue oculto nas fezes, observando-se redução da mortalidade câncer-específica, com RR 0,68 (IC 95% 0,56-0,82) para a pesquisa anual e 0,78 (IC 95% 0,65-0,93) para a pesquisa bienal durante os 30 anos de seguimento70. Outros estudos mostraram resultados semelhantes71,72. A técnica de imunoquímica (empregando anticorpos monoclonais direcionados contra a hemoglobina humana) de pesquisa de sangue oculto nas fezes é mais cara, porém mais sensível, sem perder especificidade73. A pesquisa do DNA nas fezes também surgiu como opção, mostrando-se mais sensível para lesões malignas e pré-malignas que a técnica imunoquímica, porém com menor especificidade e com a desvantagem do maior custo (não só do exame em si, mas levando-se em consideração o provável maior custo total de exames adicionais de colonoscopia nos falso-positivos)74.

O uso do enema opaco com duplo contraste como rastreamento, embora tenha eficácia e seja ainda recomendado (a cada 5 anos a partir dos 50 anos de idade) por algumas diretrizes como alternativa67, tem caído em desuso, em razão de ser um exame que acaba consumindo muito trabalho e dedicação do radiologista e também pela afirmação dos outros métodos diagnósticos75.

A colonoscopia virtual (ou colonografia feita por tomografia computadorizada) surgiu como outra opção, exigindo ainda o preparo de intestino, mas sem a necessidade de sedação para o procedimento e sem o risco de perfuração. Em estudo que comparou esta técnica com a colonoscopia tradicional, a taxa de detecção de neoplasias avançadas foi semelhante, porém com menor número de polipectomias (e complicações) na colonoscopia virtual. A taxa de recomendação do exame tradicional após o exame virtual foi de 7,9%76. A possibilidade da indicação (a cada 5 anos a partir dos 50 anos de idade) também é citada em algumas diretrizes67.

A retossigmoidoscopia flexível surge como opção também, especialmente se considerado que a cerca de dois terços dos adenomas e carcinomas invasivos surgem no reto e sigmoide, locais estes acessíveis pelo exame. Estudo randomizado inglês com mais de 170 mil homens e mulheres mostrou que um exame único na vida de retossigmoidoscopia realizado entre os 55 e 64 anos levou à redução da incidência por CCR em 23% e mortalidade em 31%77. Resultados semelhantes também foram observados em outros dois estudos, um italiano (e com exame único também)78 e o outro americano (PLCO trial), mas com a realização de um exame de base e repetindo-se em 3 ou 5 anos e que incluiu pacientes de 55 a 74 anos⁷⁹. A grande questão deste exame, como visto no PLCO trial, é que não

há impacto na mortalidade das neoplasias do cólon proximal. Neste sentido, a proposta poderia associar o exame a uma técnica de detecção de sangue oculto ou então realizar o exame mais complexo (e completo) que seria a colonoscopia clássica. No caso da associação com exame de sangue oculto nas fezes, um estudo norueguês com mais de 100 mil indivíduos entre 50 e 64 anos (comparando nenhum rastreamento com a retossigmoidoscopia única com ou sem pesquisa de sangue nas fezes) reforçou mais uma vez o impacto deste exame na diminuição da incidência do câncer80. Não houve benefício adicional associando-se uma pesquisa única de sangue oculto nas fezes, o que pode indicar que este exame necessita de medidas anuais ou bienais periódicas, como já exposto.

Por fim, a colonoscopia é considerada o método com maior acurácia para o diagnóstico e rastreamento do CCR, mas respaldada por estudos populacionais de caso-controle, com redução de CCR de 77% para os pacientes que realizaram o exame nos últimos 10 anos81. Não há estudos randomizados. Um exame de colonoscopia inicial normal mostra-se bastante eficaz em identificar pacientes com risco baixo de CCR ou adenoma em 5 anos, sugerindo que a repetição do exame possa ser após esse período⁸². Outra grande vantagem do exame colonoscópico é a possibilidade de remoção de pólipos, que mostra redução na mortalidade por CCR83,84.

Apesar de todas as evidências, algumas dúvidas ainda permanecem. A comparação, em ensaio randomizado, entre uma colonoscopia única ou apenas exame imunoquímico nas fezes a cada 2 anos em adultos de 50 a 69 anos mostrou maior adesão no rastreamento para o exame de fezes, com taxas semelhantes de detecção do CCR, mas maior detecção de adenomas no grupo submetido ao exame de escopia, aguardando-se um seguimento maior do estudo para melhores conclusões85.

Em relação às recomendações, o USPSTF indica rastreamento do câncer de cólon para todos os homens e mulheres entre 50 e 75 anos de idade (com colonoscopia a cada 10 anos ou pesquisa de sangue oculto anual ou retossigmoidoscopia a cada 5 anos - com pesquisa de sangue oculto no intervalo)86. As recomendações da American Cancer Society também são a partir dos 50 anos de idade, embora mais amplas, incorporando também as possibilidades de enema opaco com duplo contraste (a cada 5 anos) ou pesquisa de DNA fecal (com intervalo incerto) ou colonoscopia virtual (a cada 5 anos) ou retossigmoidoscopia a cada 5 anos associada à pesquisa anual de sangue oculto nas fezes (pela técnica química ou imunoquímica)67.

No Brasil, a recomendação oficial sobre o rastreamento do CCR é reconhecer que existe literatura médica que respalde o rastreamento, mas reforça-se que a OMS aponta que antes de se disponibilizar o rastreamento para o câncer de cólon e reto a uma população por meio da pesquisa do sangue oculto nas fezes, é necessário levar em consideração os custos de toda a logística e o impacto sobre o número de colonoscopias diagnósticas que advirão dessa implementação. Essa recomendação se torna particularmente importante uma vez que os ensaios clínicos mostraram um valor preditivo positivo relativamente baixo da pesquisa de sangue oculto nas fezes, principalmente nos métodos com reidratação, sugerindo que até 80% de todos os testes positivos possam ser falso-positivos para câncer. Destaca também que, a não ser que se consiga alta taxa de adesão, o benefício para a população pode ser bem menor do que o apontado pelos ensaios clínicos e não ser compatível com os custos do rastreamento. Por esses fatos, não se considera viável e custo-efetiva, atualmente, a implantação de programas populacionais de rastreamento para câncer colorretal no Brasil87. Recomenda-se fortemente, entretanto, que a estratégia de diagnóstico precoce seja implementada com todos os componentes: divulgação ampla dos sinais de alerta para a população e profissionais de saúde, acesso imediato aos procedimentos de diagnóstico dos casos suspeitos (o que implica ampliação da oferta de serviços de endoscopia digestiva e demais suportes diagnósticos) e acesso ao tratamento adequado e oportuno. Essa estratégia consolidará as bases necessárias para a detecção mais precoce desse tipo de câncer, com vistas a um futuro programa populacional de rastreamento, quando evidências de custo-efetividade e sustentabilidade assim o indicarem. Situações de alto risco devem merecer abordagens individualizadas87.

Câncer de próstata

Sem dúvida o rastreamento sobre o câncer de próstata (CP) representa sempre uma polêmica em toda discussão sobre o tema. Um aspecto importante a ser lembrado é o fato de que se trata de um tumor de alta incidência (mais de um milhão de casos diagnosticados no mundo em 2012, o segundo tumor mais comum em homens) e mortalidade (responsável por mais de 300 mil mortes no mundo, sendo a quinta causa de morte por câncer)¹.

O fato de muitos tumores serem incidentais (ou seja, que não terão significado clínico) e o risco de overdiagnosis sempre é algo lembrado nas recomendações como problemas do rastreamento. Os efeitos adversos e as sequelas do tratamento do CP também acabam influenciando negativamente as recomendações. Porém, não se pode negligenciar que há pacientes em que o rastreamento é responsável pela cura de uma doença que levaria ao óbito.

Atualmente há três principais estudos sobre o tema rastreamento.

O European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer avaliou 182 mil homens com idade de 50 a 74 anos, oferecendo rastreamento com o PSA. O método de rastreamento foi um pouco heterogêneo entre os diversos países participantes. A maioria dos centros indicava biópsia a partir de 3,0 ng/mL, mas em alguns a indicação ocorria apenas a partir de 4,0, entre 3,0 e 3,9 é feita avaliação com toque retal ou a relação PSA livre e PSA total para tomada da decisão. Um dos centros também realizava esta avaliação entre os valores do PSA entre 2,5 e 3,9. E outro centro no início do estudo utilizava

também a ultrassonografia de próstata. A biópsia realizada na maioria dos centros era de seis fragmentos. A periodicidade também variou, a maioria a cada quatro anos. A avaliação patológica era local e não central. O estudo foi desenhado com poder de 86% para mostrar 25% de mortalidade câncer-específica, com p de 0,05. Como resultados, a mediana de idade dos pacientes foi de 60 anos e 82% dos pacientes selecionados para o grupo-rastreamento realizaram ao menos um procedimento. A redução de risco de morte por CP no grupo-rastreamento foi 0.80 (IC 95% 0.65-0.98, p = 0.04). A diferença absoluta foi de 0,71 mortes por mil homens, significando que 1.410 homens precisariam ser rastreados para diagnóstico de 48 casos de CP que seriam tratados para prevenir uma morte⁸⁸. Na atualização do estudo com 13 anos de seguimento, a taxa de redução da mortalidade foi de 0,79 (IC 95% 0,69-0,91), significando que uma morte por CP poderia ser evitada a cada 781 pacientes rastreados. Excluindo-se os pacientes que não realizaram adequadamente o estudo, a taxa ficou em 0,73 (IC 95% 0,61-0,88)89.

Já em outro estudo europeu, realizado na Suécia, 20 mil homens foram rastreados com PSA a cada 2 anos. No grupo rastreamento, 76% dos pacientes realizaram ao menos uma avaliação. A redução absoluta de risco de morte por CP após 14 anos foi 0,40% (0,90% para 0,50%). A taxa de morte por CP foi de 0,56 (IC 95% 0,39-0,82; p = 0,002). Cerca de 293 homens necessitariam ser rastreados para 12 diagnósticos de CP para se prevenir uma morte por CP. A atualização deste estudo com 18 anos de seguimento mostra redução do RR de morte de 42% com o rastreamento organizado, sendo o número necessário para rastrear de 139 e o número necessário para diagnosticar de 13. Apesar de o grupo rastreamento apresentar overdiagnosis, este foi ainda maior (o dobro) no grupo com rastreamento não organizado.

Por fim o estudo (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial) randomizou 76.685 homens entre 55 e 74 anos para o rastreamento (PSA anual por 6 anos e toque retal por 4 anos), ao final de 13 anos não houve diferença entre os braços para risco de morte por CP (RR = 1,09; IC 95% 0,87-1,36)⁹².

Observando-se os estudos pode-se concluir que o benefício é controverso e provavelmente pequeno. Tais resultados merecem ser explicados aos homens para ajudar na decisão. Questões relacionadas ao risco individual também acabam sendo consideradas nesta conversa.

A recomendação do USPSTF é contra o rastreamento⁹³. A American Cancer Society, no entanto, ainda recomenda para os homens acima dos 50 anos após esclarecimentos dos riscos e beneficios⁶⁷.

No Brasil, a recomendação oficial do Ministério da Saúde também não indica o rastreamento⁸⁷.

Câncer de pulmão

Um dos tumores, dada a alta incidência e mortalidade, para os quais tem se buscado o rastreamento é o câncer de pulmão. A prevenção primária parece representar a única forma de se evitar a doença, sendo a cessação (ou não adoção) do tabagismo provavelmente a medida de maior impacto.

Estudos de rastreamento utilizando-se radiografia de tórax (com ou sem citologia do escarro associada) foram infelizmente negativos, como o Mayo Lung Project, com mais de 9.200 tabagistas (na atualização), submetidos a radiografias e exame de citologia do escarro a cada 4 meses por 6 anos, sem benefício algum, mesmo com a atualização dos dados do estudo⁹⁴. Outro grande estudo (PCLO Trial) avaliou o papel da radiografia de tórax (na entrada do estudo e anual por 3 anos) em mais de 154 mil homens e mulheres (cerca de 51% fumantes ou exfumantes). Apesar da boa adesão ao programa, mais uma vez os resultados foram negativos, com redução de risco de mortalidade por câncer de pulmão de 0,99 (IC 95% 0,87-1,22)⁹⁵.

Outra medida estudada mais recentemente foi a utilização de tomografia de baixa dosagem de radiação e sem contraste. No National Lung Screening Trial (NLST), mais de 55 mil pacientes americanos entre 55 e 74 anos sob risco aumentado de câncer de pulmão (história de tabagismo por no mínimo 30 anos-maço e no caso dos ex-fumantes deveriam ter parado somente nos últimos 15 anos) foram randomizados entre três tomografias anuais de tórax de baixa dosagem ou radiografia simples. A maior parte dos achados (praticamente > 95%) foram resultados falso-positivos. A incidência de câncer de pulmão nos dois grupos não foi significativamente diferente (645 casos/100 mil pessoas ano versus 572 casos/100 mil pessoas ano, respectivamente). A mortalidade por câncer de pulmão foi, no entanto, menor no grupo da tomografia, representando redução de RR de mortalidade por câncer de pulmão de 20% (IC 95% 6,8-26,7; p = 0,004) e redução por morte por qualquer causa também reduzida em 6,7% (IC 95% 1,2-13,6; p = 0,02)%.

Basicamente, devido a este estudo, as recomendações de alguns grupos foram modificadas. O USPSTF indica rastreamento do câncer de pulmão com a tomografia de baixa dose em adultos com idades entre 55 e 80 anos que tenham histórico de tabagismo (30 maços-ano) e atualmente fumam ou pararam nos últimos 15 anos. O rastreio deve ser interrompido se a pessoa não tiver fumado por 15 anos ou desenvolver algum problema de saúde que limite substancialmente a espectativa de vida, ou a capacidade/desejo de ser submetido à cirurgia para câncer de pulmão curativa⁹⁷. A American Cancer Society mantém recomendação semelhante, mas para pessoas entre 55 e 74 anos⁹⁸, assim como o grupo francês do French Intergroup (IFCT) e groupe d'Oncologie de langue française (GOLF)⁹⁹.

No Brasil, as recomendações oficiais não apontam o rastreamento para esta neoplasia⁸⁷.

Outros

O PLCO Trial foi um dos grandes estudos (incluindo mais de 78 mil mulheres saudáveis) que analisou o rastreamento com dosagem anual de CA 125 e ultrassom endovaginal em metade delas, evidenciando ausência de qualquer ganho de mortalidade câncer-específica (RR 1,18, IC 95% 0,82-1,71) e com 15% de complicações sérias entre as 1.080 mulheres submetidas a um procedimento cirúrgico por resultados falso-positivos¹⁰⁰.

Baseando-se nas indicações do USPSTF, não há evidência para medidas de rastreamento para o câncer de ovário (para mulheres saudáveis e sem mutações genéticas conhecidas), câncer de tireoide, bexiga, pele, testículo, cavidade oral e pâncreas. Também não há outras recomendações diferentes no Brasil⁸⁷.

Considerações finais

Em vista do crescente aumento do câncer no mundo é fundamental que todo médico tenha ciência das estratégias de prevenção da doença. No dia a dia do oncologista é muito comum se deparar com casos avançados e durante a revisão da história do paciente notar que em algum momento o sistema de saúde foi falho na educação ou na orientação do paciente em relação a estratégias de prevenção. Observa-se diariamente avanços em técnicas cirúrgicas, equipamentos mais precisos de cirurgia e radioterapia, medicamentos de suporte mais eficazes para a quimioterapia, novas drogas direcionadas a alvos moleculares tumorais, sequenciamento genético dos tumores e avanços na imunologia e na imunoterapia. Esse ganho tecnológico sem dúvida traz grande empolgação e esperança renovada para o controle do câncer no mundo, mas muitas vezes desvia o foco sobre os conceitos básicos de prevenção e instituição de hábitos de vida saudável. O médico, independentemente de sua especialidade (pediatra, clínico, cirurgião, ginecologista ou urologista) deve sempre se preocupar e estar preparado para orientar os pacientes sobre este tema. Este assunto merece maior enfoque dentro das escolas médicas (e das demais profissões relacionadas à saúde) nos dias atuais, bem como atenção dos gestores de saúde (pública e suplementar), pois sem a colaboração de todos, a luta contra o câncer não será vitoriosa.

Referências bibliográficas

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015;65(2):87-108.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2014.
- Leaveil HR, Clark EG. Preventive Medicine for the Doctor in His Community: an Epidemiologic Approach. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, Blakiston Division, 1958.
 Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M; Comparative Risk
- Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M; Comparative Risk Assessment collaborating group (Cancers). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. Lancet. 2005 366:1784-93.
- Cogliano VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, et al. Preventable exposures associated with human cancers. J Natl Cancer Inst. 2011;103(24):1827-39.
- 6. Ribeiro FSN, organizer. Diretrizes para a vigilância do câncer relacionado ao trabalho / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância, Área de Vigilância do Câncer relacionado ao Trabalho e ao Ambiente. Rio de Janeiro: Inca, 2012.
- Kremer W. James Buchanan Duke: Father of the modern cigarette. BBC World Service. Disponível em: http://www.bbc.com/news/magazine-20042217 [Acesso: 13 mar 2015].

- 8. Hoffman FL. Cancer and smoking habits. Ann Surg. 1931;93:50-67.
- Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. BMJ. 1950;ii:739-48.
- Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma. JAMA. 1950;143:329-36.
- Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Kearney J, et al. A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in U.S. men. J Natl Cancer Inst. 1994;86(3):183-91.
- Heineman EF, Zahm SH, McLaughlin JK, Vaught JB. Increased risk of colorectal cancer among smokers: results of a 26-year follow-up of US veterans and a review. Int J Cancer. 1994;59(6):728-38.
- Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2001;10(7):725-31.
- Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. Lung Cancer. 2004;45(Suppl 2):S3-9.
- Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two casecontrol studies. BMJ. 2000;321:323-9.
- Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V. Million Women Study Collaborators. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. Lancet. 2013;381(9861):133-41.
- Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ. 2004;328(7455):151-9.
- A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. JAMA. 2000;283(24):32-44.
- Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. Nat Rev Cancer. 2007;7(8):599-612.
- Allen NE, Beral V, Casabonne D, Kan SW, Reeves GK, Brown A, Green J; Million Women Study Collaborators. Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. J Natl Cancer Inst. 2009;101(5):296-305.
- Schütze M, Boeing H, Pischon T, Rehm J, Kehoe T, Gmel G, et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. BMJ. 2011;342:d1584.
- Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. Ann Oncol. 2013;24(2):301-8.
- Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for adenocarcinoma. N Engl J Med. 1999;340(11):825-31.
- Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. N Engl J Med. 2007;357(8): 753-61.
- Wolin KY, Yan Y, Colditz GA. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. Br J Cancer. 2009;100(4):611-6.
- Wolin KY, Yan Y, Colditz GA. Physical activity and risk of colon adenoma: a meta-analysis. Br J Cancer. 2011 104(5):882-5.
- Dallal CM, Sullivan-Halley J, Ross RK, Wang Y, Deapen D, Horn-Ross PL, et al. Long-term recreational physical activity and risk of invasive and in situ breast cancer: the California teachers study. Arch Intern Med. 2007;167(4):408-15.
- Hu FB, Willett WC, Li T, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. N Engl J Med. 2004;351(26):2694-703.
- Antonelli JA, Jones LW, Bañez LL, Thomas JA, Anderson K, Taylor LA, et al. Exercise and prostate cancer risk in a cohort of veterans undergoing prostate needle biopsy. J Urol. 2009;182(5):2226-31.
- Moore SC, Gierach GL, Schatzkin A, Matthews CE. Physical activity, sedentary behaviours, and the prevention of endometrial cancer. Br J Cancer. 2010;103(7): 933-8.
- Holly EA, Aston DA, Cress RD, Ahn DK, Kristiansen JJ. Cutaneous melanoma in women. I. Exposure to sunlight, ability to tan, and other risk factors related to ultraviolet light. Am J Epidemiol. 1995;141(10):923-33.
- van der Pols JC, Williams GM, Pandeya N, Logan V, Green AC. Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(12):2546-8.
- Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. J Clin Oncol. 2011;29(3):257-63.
- Schalka S, Steiner D, Ravelli FN, Steiner T, Terena AC, Marçon CR, et al.; Brazilian Society of Dermatolog, Brazilian consensus on photoprotection. An Bras Dermatol. 2014;89(6 Suppl 1):1-74.
- International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. Int J Cancer. 2007;120(5):1116-22.
- Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012;345:e475-7.
- Boffetta P, Couto E, Wichmann J, Boffetta P, Couto E, Wichmann J, et al. Fruit and vegetable intake and overall cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). J Natl Cancer Inst. 2010;102(8):529-37.
- Pan A, Sun Q, Bernstein AM, Schulze MB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Red meat consumption and mortality: results from 2 prospective cohort studies. Arch Intern Med. 2012;172(7):555-63.
- Pelser C, Mondul AM, Hollenbeck AR, Park Y. Dietary fat, fatty acids, and risk
 of prostate cancer in the NIH-AARP diet and health study. Cancer Epidemiol
 Biomarkers Prev. 2013;22(4):697-707.

- Park Y, Leitzmann MF, Subar AF, Hollenbeck A, Schatzkin A. Dairy food, calcium, and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. Arch Intern Med. 2009;169(4):391-401.
- Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, et al.; European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. Lancet. 2003;361(9368):1496-501.
- Aune D, Chan DS, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. BMJ. 2011;343:d6617.
- Moyer VA. Vitamin, mineral, and multivitamin supplements for the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2014;160(8):558-64.
- 44. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, Rock CL, Demark-Wahnefried W, Bandera EV, et al.; American Cancer Society 2010 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. CA Cancer J Clin. 2012;62(1):30-67.
- Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. Int J Cancer. 2006;118(12):3030-44.
- de Martel C, Franceschi S. Infections and cancer: established associations and new hypotheses. Crit Rev Oncol Hematol. 2009;70(3):183-94.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al.; GlaxoSmithKline HPV Vaccine Study Group. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. Lancet. 2004;364(9447): 1787-65.
- Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. FUTURE II Study Group. N Engl J Med. 2007;356(19):1915-27.
- Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2013;2:35.
- Informe Técnico Vacina contra o papilomavírus humano (HPV). Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/imuni/pdf/HPV14_INFORME_TEC-NICO.pdf [Acesso: 13 mar 2015].
- Sood A. Indoor fuel exposure and the lung in both developing and developed countries: an update. Clin Chest Med. 2012;33(4):649-65.
- Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. Geneva: World Health Organization; 1968.
- Janerich DT, Hadjimichael O, Schwartz PE, Lowell DM, Meigs JW, Merino MJ, et al. The screening histories of women with invasive cervical cancer, Connecticut. Am J Public Health. 1995;85(6):791-4.
- Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. Am J Obstet Gynecol. 1941;42:193-206.
- Scarinci IC, Garcia FA, Kobetz E, Partridge EE, Brandt HM, Bell MC, et al. Cervical cancer prevention: new tools and old barriers. Cancer. 2010;116(11):2531-42.
- Drolet M, Bénard É, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Populationlevel impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2015;15(5):
- Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. N Engl J Med. 2007;357(16):1589-97.
- Bulkmans NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. Lancet. 2007;370(9601):1764-72.
- Shastri SS, Mittra I, Mishra GA, Gupta S, Dikshit R, Singh S, et al. Effect of VIA screening by primary health workers: randomized controlled study in Mumbai, India. J Natl Cancer Inst. 2014;106(3):dju009.
- Moyer VA. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2012;156(12):880-91,W312.
- 61. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero / Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. Rio de Janeiro: INCA, 2011.
- Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. J Natl Cancer Inst. 2002;94(19):1445-57.
- Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2009;151(10):716-26.
- Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. JAMA. 1995;273(2):149-54.
- Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. BMJ. 2014;348:g366.
- Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L; Trial Management Group. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. Lancet. 2006;368(9552):2053-60.
- Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2010: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. CA Cancer J Clin. 2010;60(2):99-119.

- Bevers TB, Anderson BO, Bonaccio E, Borgen PI, Buys S, Daly MB, et al.; National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis. J Natl Compr Canc Netw. 2009;7(10):1060-96.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Controle do Câncer de Mama: Documento do Consenso. Rio de Janeiro: INCA, 2004.
- Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, et al. Longterm mortality after screening for colorectal cancer. N Engl J Med. 2013;369(12):1106-14.
- Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. Lancet. 1996;348(9040):1467-71.
- Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. Lancet. 1996;348(9040):1472-7.
- Parra-Blanco A, Gimeno-García AZ, Quintero E, Nicolás D, Moreno SG, Jiménez A, et al. Diagnostic accuracy of immunochemical versus guaiac faecal occult blood tests for colorectal cancer screening. J Gastroenterol. 2010;45(7):703-12.
- Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. N Engl J Med. 2014;370(14):1287-97.
- Levine MS, Yee J. History, evolution, and current status of radiologic imaging tests for colorectal cancer screening. Radiology. 2014;273(2 Suppl):S160-80.
- Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ, Leung WK, Winter TC, Hinshaw JL, et al. CT Colonography versus Colonoscopy for the Detection of Advanced Neoplasia. N Engl J Med. 2007;357:1403-12.
- Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, et al.; UK Flexible Sigmoidoscopy Trial Investigators. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2010;375(9726):1624-33.
- Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, Risio M, Sciallero S, Zappa M, et al.; SCORE Working Group. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE. J Natl Cancer Inst. 2011;103(17):1310-22.
- Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Yokochi LA, Church T, Laiyemo AO, et al.;
 PLCO Project Team. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. N Engl J Med. 2012;366(25):2345-57.
- Holme Ø, Løberg M, Kalager M. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. JAMA. 2014;312(6):606-15.
- Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Rickert A, Hoffmeister M. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. Ann Intern Med. 2011;154(1):22-30.
- Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. N Engl J Med. 2008;359(12):1218-24.
- Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. N Engl J Med. 1993;329:1977-81.
- Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths. N Engl J Med. 2012;366:687-96.
- Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanas A, et al.; COLON-PREV Study Investigators. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. N Engl J Med. 2012;366(8):697-706.

- Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Wilschut J, van Ballegooijen M, Kuntz KM. Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2008;149(9):659-69.
- Brasil. Ministério da Saúde. Rastreamento. Brasilia. [2010]. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos_ab/abcad29.pdf [Acessado em 13 mar 2015].
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al.;
 ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med. 2009;360(13):1320-8.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al.; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet. 2014;384(9959):2027-35.
- Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. Lancet Oncol. 2010;11(8):725-32.
- Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic Testing Versus Organized Prostate-specific Antigen Screening: Outcome After 18 Years in the Göteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial. Eur Urol. 2014;pii:S0302-2838(14)01261-5.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al.;
 PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate,
 Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after
 years of follow-up. J Natl Cancer Inst. 2012;104(2):125-32.
- Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2012;157(2):120-34.
- Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, Williams DE, Fontana R, Taylor WF, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. J Natl Cancer Inst. 2000;92(16):1308-16.
- Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al.;
 PLCO Project Team. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality:
 the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. JAMA.
 2011;306(17):1865-73.
- National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011;365(5):395-409.
- Moyer VA. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2014;160(5):330-8.
- Wender R, Fontham ET, Barrera E Jr., Colditz GA, Church TR, Ettinger DS, et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines. CA Cancer J Clin. 2013;63(2):107-17.
- 99. Couraud S, Cortot AB, Greillier L, Gounant V, Mennecier B, Girard N, et al.; French lung cancer screening statement taskforce; groupe d'Oncologie de langue française. From randomized trials to the clinic: is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the French intergroup (IFCT) and the groupe d'Oncologie de langue française (GOLF). Ann Oncol. 2013;24(3):586-97.
- Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al.; PLCO Project Team. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. JAMA. 2011;305(22):2295-303.

Tratamento Cirúrgico

Ulysses Ribeiro Jr. Henrique Dametto Giroud Joaquim

SUMÁRIO

Introdução, 421

Componentes cirúrgicos do tratamento, 421

Biópsias e diagnóstico dos tumores, 423

Estádio, 423

Preparo pré-operatório, 425

Idosos, 425

Considerações operatórias, 425

Premissas oncológicas, 426

Tipos de operações, 426

Operações paliativas, 427

Operações de emergência, 427

Operações reconstrutivas, 428

Operações profiláticas, 428

Aspectos endoscópicos, 428

Terapia multimodal combinada, 428

Cirurgia minimamente invasiva, 430

Robótica, 431

NOTES, 431

Considerações finais, 432

Referências bibliográficas, 432

Introdução

A cirurgia foi a primeira modalidade terapêutica utilizada contra o câncer, e permanece como a principal forma de tratamento para a maioria dos tumores sólidos. Ainda permanece o paradigma de que mais pacientes são curados com a cirurgia do que com qualquer outro tratamento individual. Mesmo com a terapia multimodal, é raro um paciente que não tenha um componente cirúrgico no tratamento.

O cirurgião participa como membro do time oncológico e geralmente tem a responsabilidade de coletar tecido para o diagnóstico histológico das lesões suspeitas, o que requer procedimento cirúrgico ou outras intervenções endoscópicas ou guiadas por imagem. Ademais, o cirurgião tem a responsabilidade de comunicar o resultado das biópsias ao paciente, iniciando a subsequente interação entre os outros membros da equipe multimodal de tratamento. Para isto, o cirurgião tem que estar informado sobre a história natural do tumor, as diversas formas de tratamento e diferentes opções, e como estes fatores integrarão o algoritmo de tratamento. É também prerrogativa do cirurgião a responsabilidade de prover informações sobre o prognóstico e de decisões sobre o seguimento e da recorrência tumoral¹.

O câncer já pode ser encarado, em diversos órgãos e tipos histológicos, como doença crônica em que os vários agentes de saúde devem trabalhar em conjunto e de forma harmoniosa para se conseguir diminuir a morbidade, melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida. Os tratamentos geralmente são multimodais e ainda se procura o momento mais adequado para que cada arma seja utilizada, ou seja, a rádio, químio, imunoterapia e/ou cirurgia²⁻⁴.

O tratamento cirúrgico potencialmente curativo das neoplasias consiste, na maioria dos casos, na ressecção do órgão ou tecido-alvo em monobloco com eventuais estruturas comprometidas, englobando também o tecido linfonodal adjacente (linfadenectomia). Os fatores que determinam a extensão da ressecção são usualmente a localização da neoplasia, tipo histológico, o grau de diferenciação celular e o comportamento biológico. De maneira geral, deve-se ressecar a neoplasia com margens livres e lesões menos diferenciadas requerem margens maiores⁴.

Neste capítulo, serão comentados e exemplificados alguns avanços na área do tratamento cirúrgico do câncer.

Componentes cirúrgicos do tratamento

A prática cirúrgica no tratamento oncológico sofreu grandes mudanças ao longo do tempo. No início, os cirurgiões eram conservadores, retirando somente a lesão visível. Isto causou altas taxas de recorrência local e mortalidade. No final do século XIX, os cirurgiões promoveram a ressecção em monobloco e as amputações para tratar os tumores. Estas técnicas melhoraram os resultados oncológicos, entretanto, os procedimentos eram ablativos e mutilantes. Com o advento das modalidades complementares, principalmente a radioterapia nos anos 1920 e a quimioterapia após os anos 1940, a orientação cirúrgica se tornou mais conservadora.

A quimioterapia adjuvante isolada ou em combinação com a radioterapia prolongou o tempo livre de doença e melhorou a qualidade de vida em diversos tumores, especialmente dos pacientes que receberam cirurgia radical. Vários ensaios clínicos randomizados demonstraram o beneficio da quimioterapia adjuvante em vários tumores, incluindo os tumores de mama, colorretais, sarcoma, testículo, ovário e alguns tumores de pulmão. Em alguns, o beneficio ainda é pequeno como nos sarcomas, enquanto em outros como testículo e ossos, os resultados melhoraram em 2 ou 3 vezes a sobrevida geral^{2,5,6}.

O tratamento cirúrgico ainda é o mais efetivo na terapia dos tumores localizados e associados aos linfáticos regionais, representando o tratamento de escolha em mais de 90% destes casos. Isto ocorre com os procedimentos de ressecções en bloc que retiram o tumor, os órgãos adjacentes envolvidos e o tecido linfático locorregional. Intuitivamente, parece lógico que a cirurgia tenha pequeno papel quando a doença se disseminou para órgãos distantes do sítio primário. Entretanto, consegue-se sobrevida prolongada mesmo em ressecções de metástases pulmonares, figado ou cérebro. Por exemplo, a sobrevida de 5 anos pode atingir 40 a 50% após ressecções de metástases hepáticas de tumores colorretais⁴.

A cirurgia funciona por cinética de ordem zero, pois 100% das células são mortas quando se excisa um tumor por completo. Contrariamente, químio e radioterapias operam por cinética de primeira ordem, e somente uma fração das células tumorais são mortas em cada tratamento. Por isso estes tratamentos são complementares. O tratamento cirúrgico reduz a massa tumoral, enquanto aumenta a eficácia dos tratamentos não cirúrgicos para eliminar a doença microscópica residual diminuindo o risco de recorrência.

Durante as últimas décadas, ocorreu melhora significativa nas técnicas operatórias e nas modalidades combinadas o que reduziu a morbidade e mortalidade associadas ao tratamento dos tumores sólidos. Podem-se citar como exemplo as cirurgias com preservação de mama, que se tornaram alternativas à mastectomia em pacientes com câncer de mama; preservações de membros nos pacientes com sarcomas de tecidos moles; preservação da continência e da potência sexual após ressecções de próstata, preservação do reto com a utilização de novas técnicas cirúrgicas e a rádio e quimioterapias neoadjuvantes, entre outras^{1,3,4}.

Em razão do aumento da utilização das modalidades terapêuticas combinadas, é essencial que os pacientes com tumores sólidos planejem o próprio tratamento em um grupo multidisciplinar, que inclui oncologistas, radioterapeutas, patologistas, cirurgiões, enfermeiros, nutricionistas, fonoterapeutas, fisioterapeutas, entre outros. Para manter o principal papel no tratamento do câncer, o cirurgião deve ser capaz de coordenar e integrar os esforços do time oncológico multidisciplinar. Os cirurgiões que tratam cânceres devem ter o necessário conhecimento, habilidade e experiência clínica para promover o tratamento rotineiro, assim como também para os casos extraordinários (Quadro 1).

Conhecimento sobre a história natural da doença	
2. Prevenção e rastreamento	
3. Diagnóstico	Anamnese e exame físico, tratamento prévio
4. Biópsias	Diagnóstico anatomopatológico
5. Estádio	Exames complementares (TC, RM, PET-TC, US)
6. Avaliação da condição clínica	Índices clínicos (ECOG, Karnofsky, ASA)
7. Avaliação multidisciplinar	Neoadjuvância ou adjuvância (radioterapia, quimioterapia)
8. Tratamento	Curativo, paliativo ou profilático
9. Seguimento	
10. Tratamento das recidivas e metástases	

O cirurgião deve ser capaz de fazer o diagnóstico e diferenciar as lesões de comportamento agressivo dos processos benignos. Adicionalmente, os cirurgiões devem ter noções sobre radioterapia, oncologia clínica e hematologia. Devem ainda ser capazes de organizar estudos interdisciplinares sobre câncer. O conhecimento sobre patologia pode ser fundamental para a tomada de decisões sobre margens adequadas e ressecções tumorais^{1,3,4,7}.

Recentemente, vários locais no mundo formaram os chamados centros oncológicos, geralmente afiliados a instituições acadêmicas (não necessariamente), que oferecem completo espectrum de tratamento oncológico, participação na elaboração de ensaios clínicos, serviço social, pesquisa básicas e translacionais, para mover o conhecimento das bancadas até o leito dos pacientes.

A cirurgia para o tratamento do câncer é mais cognitiva do que uma simples especialidade técnica. Com exceção de algumas operações, tal como pancreatectomia regional, preservação de membros, sarcoma de retroperitônio, perfusão isolada de membros, ressecção multissegmentar do fígado, a maioria dos procedimentos é similar aos realizados pelo cirurgião não oncológico treinado. O que frequentemente diferencia os dois tipos de cirurgiões não é simplesmente o conhecimento a respeito de como se faz uma operação, e sim a resposta de como e quando se faz a operação, isto é o conhecimento cognitivo do tratamento multimodal do câncer. O conhecimento sobre a doença, moléculas que causam a proliferação celular, disseminação, ou apoptose são requisitos para a formação cognitiva integral deste cirurgião.

Os cirurgiões devem participar ativamente também na prevenção e no rastreamento do câncer, e estabelecer critérios de controle de qualidade, educação continuada, disseminação do conhecimento para a população e para os médicos e outros profissionais da saúde, e apresentar os resultados dos ensaios clínicos⁴.

Biópsias e diagnóstico dos tumores

O diagnóstico dos tumores sólidos depende da localização e da biópsia das lesões, que serve para determinar o tipo histológico, grau de diferenciação, e deve ser revisada caso suspeite-se de erro diagnóstico ou erro de interpretação no exame anatomopatológico inicial. A biópsia é mais fácil de ser obtida quando envolve órgãos ocos, e pode ser realizada por exames endoscópicos, incluindo broncoscopia, endoscopia, colonoscopia, cistoscopia ou histeroscopia. Os tumores da mama, boca, língua ou reto podem ser palpados e a realização de biópsias é fácil, com boa obtenção de material para o exame anatomopatológico. Por outro lado, lesões mais profundas podem crescer até atingirem grandes volumes, sem apresentar quaisquer sintomas. Os exames de imagem podem ser úteis no diagnóstico, na coleta do material para o exame anatomopatológico (ultrassonografia, tomografia ou ressonância magnética) e no estadiamento. Não é incomum que a cirurgia exploratória seja realizada para coleta de material e diagnóstico definitivo. Felizmente, muitos destes procedimentos podem ser realizados por técnicas minimamente invasivas (laparoscopia ou toracocoscopia)8 (Figura 1).

Três métodos são comumente empregados para coleta de material de lesões suspeitas: biópsia por agulha, incisional ou excisional. Os espécimes podem ser obtidos por punção com agulhas fina ou grossa, tal como Silverman ou TruCut.

A biópsia incisional envolve a remoção de pequena porção do tumor. Preconiza-se que toda a incisão deva ser totalmente ressecada junto com a peça cirúrgica. Está indicada para casos de tumores profundos do subcutâneo, ou massas intramusculares. As biópsias endoscópicas, durante broncoscopia, endoscopia, reto, bexiga urinária e en-



Figura 1. Método laparoscópico evidencia ascite e carcinomatose peritoneal em peritônio parietal de diafragma esquerdo de paciente portadora de câncer gástrico avançado.

dométrio são consideradas incisionais, assim como durante laparoscopias ou toracoscopias. A remoção de partes do tumor pode não representar o tumor inteiro, consequentemente, a biópsia negativa não exclui a possibilidade de câncer na massa tumoral residual. O cirurgião deve saber que erros de amostragem podem ocorrer com as biópsias por agulha ou incisionais, nas quais pequena parte do tumor é enviada ao laboratório. Coletar material suficiente para o diagnóstico, assim como orientar o espécime são responsabilidades do cirurgião. A orientação das biópsias incisionais é algo extremamente relevante, pois informa o local e ou a margem comprometidos.

As biópsias excisionais removem a massa tumoral completamente. É usada para massas tumorais pequenas até 2 a 3 cm de diâmetro e a remoção completa não interfere com a subsequente excisão ampliada que requeira controle local definitivo. As biópsias excisionais permitem o exame anatomopatológico da lesão inteira. O método é contraindicado em massas tumorais muito grandes, principalmente nos sarcomas de partes moles, tumores esqueléticos, entre outros.

O método excisional é usado para a retirada dos pólipos colorretais, tiroide, e nódulos de mama, pequenas lesões de pele; ou quando o patologista não consegue emitir diagnóstico definitivo das biópsias incisionais. Os cirurgiões devem sempre marcar as margens das biópsias excisionais com pontos ou clipes metálicos, desta forma, se a remoção for incompleta, a margem positiva pode ser identificada corretamente^{2,4}.

Os linfonodos também são alvo de biópsia. Os linfonodos axilares devem ser coletados preferencialmente, porque diminui o tempo pré-tratamento. Em alguns tumores (mama, melanoma e alguns tumores digestivos) pode-se promover a pesquisa do linfonodo-sentinela.

Os linfonodos cervicais não devem ser biopsiados até que o tumor primário seja diagnosticado utilizando-se nasofaringoscópio; esofagoscopia, e broncoscopia, porque a linfonodomegalia dos linfonodos cervicais altos é usualmente causada por tumores nestas regiões. Por outro lado, os linfonodos supracaviculares estão mais frequentemente aumentados como resultado das metástases de tumores primários do tórax, abdome ou mama. O espécime ressecado pode ser examinado a fresco ou em formol parafinado.

As biópsias por congelação são realizadas no momento da operação e geralmente tem-se o diagnóstico em 10 a 20 minutos. São utilizadas para definir margens R0 de ressecção; ou comprovar o avançamento intracavitário do tumor (carcinomatose), que pode levar a mudanças táticas da operação. Ocasionalmente, mediastino, toraco e laparoscopias são necessárias para se obter material apropriado para o diagnóstico anatomopatológico^{8,9}.

Estádio

O estádio apropriado do tumor é essencial para se propor programa terapêutico adequado e predizer um prognóstico. Sem o estádio é impossível comparar resultados entre os grupos e dentro de um mesmo serviço. As novas formas de tratamento também podem ser avaliadas somente quando se comparam os resultados frente ao estádio equivalente. O sistema mais aceito universalmente é o TNM, proposto pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) e a American Joint Comission on Cancer (AJCC), em que se classificam os tumores em estádios de I a IV, conforme a disseminação do tumor local, linfática e à distância. O TNM tem 5 classificações cronológicas: cTNM, classificação clínica pré-tratamento; pTNM, ou patológica após a ressecção; yTNM, após tratamento neoadjuvante; rTNM, após retratamento quando o tumor é recorrente, após intervalo livre de doença; e aTNM, baseado na autópsia ou postmortem².

Para o estádio clínico, além do exame histopatológico, são relevantes os exames de imagem, incluindo-se tomografias (Figura 2), ressonância magnética, ultrassonografia endoscópica e tomografia por emissão de prótons (Figuras 3 e 4). Avaliam-se o tumor primário e a extensão e a infiltração local, os linfonodos locorregionais e as metástases à distância. Para cada neoplasia podem-se utilizar um ou mais dos exames citados, baseando-se no local do tumor, órgão, exame clínico, laboratorial e comportamento biológico das lesões^{1,3,7,10}.

Uma ressecção cirúrgica oncológica é designada para remover a neoplasia primária, os linfonodos contíguos ou locorregionais, e as rotas vasculares de disseminação tumoral com intuito de erradicar as células neoplásicas presentes na área envolvida. As células neoplásicas são frequentemente diagnosticadas nos lavados e nas áreas de ressecção cirúrgica. Em muitos destes pacientes não ocorre recorrência, talvez porque as defesas do hospedeiro sejam suficientes para coibir e destruir as células livres.

A remissão prolongada também é evidência das defesas imunológicas. Algumas vezes ocorre rápida progressão, 10 ou mais anos após o sucesso do tratamento do tumor inicial. O mecanismo imunológico também deve participar da cura de indivíduos que recebem ressecções de metástases como figado ou pulmão. Muito pro-

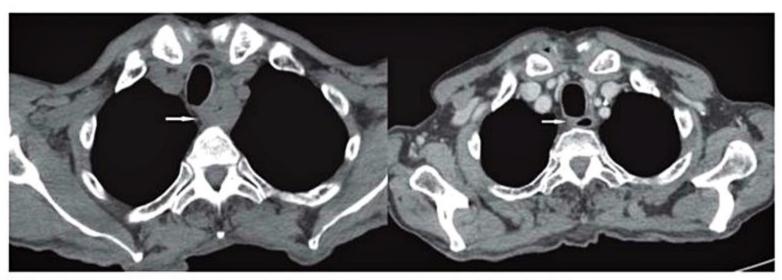
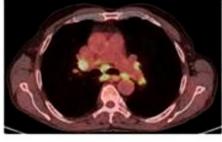


Figura 2. Tomografia computadorizada do tórax demonstra tumor de esôfago pré e pós-neoadjuvância.



Figura 3. PET-TC de paciente com adenocarcinoma do esôfago pré e pós-neoadjuvância.





■ Figura 4. PET-TC de tórax revela doença metastática para linfonodos mediastinais (cortes sagital e coronal).

vavelmente existe doença subclínica que é controlada pelo sistema imune.

Preparo pré-operatório

O paciente no pré-operatório encontra-se muitas vezes em condições físicas difíceis ou comprometidas. Isto ocorre porque muitos tumores malignos têm efeitos tóxicos no hospedeiro que são muitas vezes desproporcionais ao tamanho da lesão.

Os pacientes são mal nutridos pela interferência com a via alimentar normal, como encontrado nos tumores de boca, faringe, esôfago, trato intestinal e pâncreas. A dor pode contribuir para a anorexia e consequente desordem hidroeletrolítica. Todos os esforços devem ser alocados para restaurar ou minimizar as deficiências nutricionais, o volume sanguíneo e a hipoproteinemia antes do tratamento cirúrgico^{4,11}.

A nutrição enteral, preferencialmente, ou a parenteral total podem ser usadas antes de grandes operações, no sentido de reverter o balanço nitrogenado negativo. Nutrição por 7 a 10 dias antes das grandes operações diminuem os riscos de complicações e mortalidade. A morbidade e mortalidade aumentam muito após as operações extensas em indivíduos em condições críticas fisiológicas e deficiências bioquímicas não corrigidas. Determinar o risco inerente a cada operação é complicado e inexato na maioria das vezes, apesar dos inúmeros escores e classificações desenvolvidas nos últimos anos. O status físico do paciente, incluindo reserva cardiopulmonar, comorbidades, debilidades inerentes à operação, funções renais e hepáticas e a intenção do procedimento (curativo ou paliativo) são todos parâmetros pertinentes de serem avaliados. A complexidade da operação, o tipo de anestesia utilizada e a experiência do time multidisciplinar envolvido no tratamento do paciente podem ser fatores de impacto nas complicações. As classificações mais utilizadas na avaliação do risco são a da Associação Americana de Anestesiologia, Eastern Cooperative Oncology Group e o índice de Karnofsky⁴.

A mortalidade perioperatória é definida pelos óbitos que ocorrem em até 30 dias após um procedimento cirúrgico. Em razão das melhores condições de cuidados intensivos, antibióticos e condições gerais de tratamento, preconiza-se contabilizar a mortalidade intraoperatória, desde que muitos destes pacientes falecem após os 30 dias mencionados. Apesar de ser verdadeiro que operações comparáveis são mais mórbidas em indivíduos idosos, a idade cronológica deve ser minimizada em relação à idade fisiológica, evitando assim que pacientes idosos sejam desqualificados para a operação potencialmente curativa apenas pela idade cronológica.

As decisões referentes aos procedimentos paliativos são particularmente difíceis pelo alto risco de complicações e mortalidade. Por exemplo, cirurgia paliativa para doença metastática extensa ou obstrução intestinal sintomática secundária à carcinomatose tem 20 a 30% de mortalidade perioperatória. Nestas circunstâncias, o ris-

co-benefício e as intenções do tratamento cirúrgico devem ser bem claros e definidos pelo cirurgião, ao paciente e à família.

Idosos

Os idosos constituem o maior grupo na prática médica oncológica, e não se deve negar o tratamento operatório padrão apenas baseando-se na idade. As premissas "naturais" são muitas vezes enganosas, ou seja, que os idosos não podem tolerar procedimentos complexos ou difíceis, quimioterapia, ou programações de radioterapia; que os médicos podem predizer e determinar a sobrevivência geral (e não o tumor maligno); ou pacientes mais idosos têm normalmente tumores menos agressivos^{3,4}.

Claramente, a seleção dos pacientes e a avaliação geriátrica são elementos-chave, casos bem selecionados terão a mesma sobrevida específica por câncer quanto os mais jovens nos diversos tumores, incluindo neoplasias malignas do trato digestivo superior e inferior, câncer de cabeça e pescoço e câncer de mama.

Os pacientes mais velhos experimentam os mesmos benefícios e toxicidades da quimioterapia quanto os pacientes mais jovens e que, quando normalizado para condições médicas preexistentes, os pacientes mais velhos toleram os principais procedimentos operatórios com intenção oncológica curativa. As avaliações geriátricas mais padronizadas e abrangentes para identificar os pacientes idosos vulneráveis permitem promover uma pré-habilitação agressiva, com diminuição da vulnerabilidade, e por conseguinte diminuição da morbidade, promovendo melhora dos resultados, centrados no paciente. O cirurgião deve compreender a redução relativamente sutil no funcionamento dos órgãos, promover mecanismos de apoio social e programas específicos de melhora na qualidade de vida para indivíduos de idade avançada⁴.

Considerações operatórias

Após a indicação do tratamento cirúrgico, o procedimento operatório deve ser planejado para aquele paciente específico. É essencial que se entenda que a oportunidade de cura é a primeira ressecção (muitas vezes e em alguns casos é a única chance). Isto ocorre porque os planos teciduais estão intactos, as drenagens linfática e venosa podem ser expostas às células tumorais e contaminar o leito cirúrgico. Uma recorrência subsequente pode ser difícil de ser diagnosticada quando comparada à reação inflamatória local e fibrose tecidual.

Quando realiza-se uma biópsia preliminar, todo o campo operatório deve ser preparado para retirar a área envolvida na biópsia e o fechamento. O risco de ocorrer implantes tumorais nas feridas cirúrgicas aumenta se o tumor for inadvertidamente atingido durante o procedimento com intenção curativa. Se isto ocorrer, o tumor deve ser isolado ao máximo com compressas ou pontos na superfície, protegendo-se as incisões. Na sequência, deve-se prosseguir na ressecção, ampliando as margens

ou um novo plano de dissecção ao redor do tumor. Muitas soluções foram utilizadas na tentativa de esterilizar o campo operatório (solução de hipoclorito, mostarda nitrogenada, thiotepa, soluções hipertônicas), entretanto, nenhuma foi efetiva no controle local, diminuindo recorrências. A recorrência local é fator prognóstico desfavorável e associada muitas vezes com doença sistêmica.

Premissas oncológicas

O tumor primário deve ser ressecado sempre que possível em monobloco, com dissecção centrípeta, isto é da periferia para o centro próximo ao tumor. O manuseio cuidadoso, associado à proteção mecânica dos tecidos para evitar contaminação grosseira com células neoplásicas livres, é relevante, especialmente em determinados tumores de alto grau e com agressividade maior.

A margem livre de tumor é de fundamental importância para prevenir ou diminuir a incidência de recorrência local. A margem ideal vai depender do local do tumor, do órgão, do tipo histológico, do estádio tumoral do paciente, do balanço entre radicalidade e qualidade de vida e da infiltração de órgãos ou das estruturas vitais.

A linfadenectomia da área de drenagem do tumor é outra regra a ser seguida. Esta variará de acordo com o tipo histológico, local do tumor, grau de diferenciação, comportamento biológico e estádio tumoral. Pode ser considerada de princípio (risco de disseminação linfonodal intenso) ou de necessidade (doença diagnosticada por exame clínico ou exames complementares). O estádio TNM preconiza a ressecção de número mínimo de linfonodos por operação, que pode variar de acordo com a localização tumoral. Por exemplo, ressecções de cólon, necessitam-se ao menos 12 linfonodos; estômago, pelo menos 15, e assim por diante.

No contexto das ressecções mínimas, surgiu o conceito de linfonodo-sentinela. Nesta técnica, injeta-se material radioativo, tinturas ou corantes, próximo ao tumor que marca o linfonodo e procede-se com a exérese e posterior encaminhamento do espécime para exame anatomopatológico. Geralmente é o local primordial para as metástases linfonodais, e pode orientar a terapêutica, em caso de positividade, pois o acometimento significa pelo menos doença disseminada locorregionalmente. A pesquisa do linfonodo-sentinela é de uso rotineiro nos melanomas e também nos tumores de mama^{2-4,10}.

Tipos de operações

Ressecção local ampliada com adequada margem de tecido peritumoral normal (ressecção radical) pode ser o tratamento adequado para as neoplasias de baixo grau, que raramente metastatizam para linfonodos regionais ou infiltram os tecidos adjacentes. Os carcinomas basocelulares, tumores mistos de parótida são exemplos. Em contraste, neoplasias que se disseminam por infiltração nos tecidos adjacentes, incluindo os sarcomas e tumores

gástricos e esofágicos, devem ser ressecadas com ampla margem de tecido normal. Esta ampla margem também serve de barreira protetora contra as células tumorais que porventura possam estar transeuntes nos vasos linfáticos e sanguíneos próximos.

As células tumorais podem ter se implantado nas incisões de biópsias prévias. Desta maneira, deve-se remover seguimento de pele e musculatura, gordura e fáscia além dos limites das incisões anteriores.

Os tumores malignos não são encapsulados, e se forma uma pseudocápsula composta pela zona de transição dos tecidos normal e o tumoral. Esta pseudocápsula oferece a tentação de se enuclear os tumores do campo. Entretanto, isto deve ser evitado para prevenir a recorrência local. Idealmente, o cirurgião deve operar nos tecidos normais todo o tempo e não deve encontrar ou visualizar a neoplasia antes da remoção. Grandes porções de pele, tecido subcutâneo e músculos podem ser sacrificados sem perda funcional. Por outro lado, quando o tumor envolve grandes vasos, nervos e articulações ou ossos pode-se requerer o sacrificio destas estruturas. As amputações podem ser necessárias como primeira operação curativa. Deve-se obter margens livres de tumor sempre que possível. A reconstrução pós-ressecção deve ser tratada como um novo procedimento e muitas vezes requer a participação de outras equipes, incluindo o cirurgião plástico, vascular ou outras especialidades.

Durante uma operação, o exame anatomopatológico de congelação pode revelar a necessidade de ampliação da área de ressecção e das margens, e isto requer experiência cirúrgica e julgamento apropriado.

Quando o cirurgião consegue remover todo o tumor visível, e a análise microscópica das margens da área de ressecção não revela células neoplásicas, isto é, margens livres, esta operação é dita curativa ou R0. Por outro lado, quando o exame anatomopatológico revela células tumorais na margem de ressecção, diz-se ressecção R1; quando não é possível retirar-se o tumor, deixando-se lesão visível, trata-se de lesão dita R2².

Muitas neoplasias metastatizam para os vasos linfáticos, e as operações devem ser designadas para remover a lesão primária e a drenagem linfática locorregional em continuidade com os tecidos.

No presente momento, é geralmente aceito que ressecção en bloc de parte ou órgão ou estruturas associada à dissecção linfonodal esteja indicada para os tumores com evidências de envolvimento linfonodal (ressecção radical ampliada). Em muitos casos, o tumor já se disseminou além dos linfonodos. Apesar de a taxa de cura ser menor nestes casos (20 a 50%), não se deve ser pessimista, e negar a ressecção cirúrgica apropriada¹.

A ressecção cirúrgica en bloc com os linfonodos envolvidos talvez ofereça a única chance de cura, ou ao menos pode-se ter um controle paliativo local. Dessa forma, linfonodos regionais aumentados ou envolvidos não devem ser vistos como contraindicação à cirurgia, mas uma possível indicação para as terapias adjuvantes de rádio ou quimioterapia^{1,3,12}. A dissecção rotineira dos linfonodos regionais em proximidade com os tumores primários é recomendada para a maioria dos tumores (Figura 5). Esta recomendação está baseada na alta taxa de recorrência locorregional após o tratamento cirúrgico, quando múltiplos linfonodos estão envolvidos microscopicamente e alta taxa de erro quando somente se palpam os linfonodos. A disseminação microscópica do tumor para os linfonodos regionais pode ser detectada em 20 a 40% dos linfonodos clinicamente negativos oriundos dos carcinomas e melanomas. Independentemente do benefício direto da ressecção cirúrgica, o status linfonodal pode afetar o estádio e subsequentemente o tratamento^{1,7}.

Em muitas neoplasias, o prognóstico depende do status linfonodal das cadeias que drenam o tumor. O câncer de mama com metástases linfonodais se beneficia do tratamento adjuvante com quimioterapia ou terapia hormonal. Alguns pacientes com melanoma tornam-se elegíveis para ensaios clínicos investigacionais caso apresentem metástases linfonodais. A comparação entre os diferentes centros também depende do correto estádio linfonodal.

Adicionalmente, questões como extensão da linfadenectomia, tempo de fazê-la e linfonodos-sentinela são temas relevantes para ensaios clínicos.

Os avanços na técnica cirúrgica, na anestesia, nos cuidados de suporte e intensivos (transfusão sanguínea, antibióticos e manuseio dos eletrólitos e líquidos) permitem cirurgias mais radicais em extensão e duração dos procedimentos.

Por exemplo, alguns tumores de crescimento lento são diagnosticados com tamanho enorme e com infiltração extensa dos tecidos vizinhos, entretanto, não ocorreram metástases à distância. Operações radicais podem, nestes casos, ocasionar a cura. Porém, estas operações só devem ser realizadas por cirurgiões experientes em centros de excelência. Um exemplo clássico é a exenteração pélvica em tumores do reto. Muitas vezes é necessário o tratamento neoadjuvante com químio e radioterapias se-



■ Figura 5. Campo operatório pós-dissecção D2 no câncer gástrico. Evidenciam-se: o hilo hepático (árvore biliar extra-hepática, artéria hepática comum e própria e a veia porta); tronco celíaco; artéria esplênica, ligadura da artéria gástrica esquerda e borda superior do pâncreas.

guido de grandes ressecções. Esta operação pode remover o reto, bexiga urinária, útero e anexos, e as partes moles da pelve. Várias equipes podem participar desta operação incluindo o cirurgião do sistema digestório, urologista, ginecologista e cirurgião plástico e reconstrutor. Além disto, deve-se otimizar o apoio psicológico e emocional para os pacientes e famílias, especialmente em cirurgias mutiladoras, como amputação do reto e colostomia definitiva; hemipelvectomia, amputações de membros, exenteração pélvica e cirurgias mutiladoras de cabeça e pescoço¹²⁻¹⁴.

As cirurgias de second-look, apesar de preconizadas por alguns autores principalmente para os tumores colorretais, foram praticamente extintas nos dias de hoje. Não se conseguiu provar benefícios com esta tática⁴.

Alguns pacientes com metástases isoladas de figado ou pulmão podem se beneficiar de ressecções cirúrgicas. Estas são recomendadas quando houver controle da lesão primária e, geralmente, é um sítio isolado de metástases.

Operações paliativas

Os procedimentos cirúrgicos podem ser utilizados em caráter paliativo para aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida. A operação paliativa se justifica para aliviar dor, hemorragia, obstrução ou infecção que possa levar risco ao paciente. A cirurgia paliativa pode ser aplicável quando não existe melhor método não cirúrgico de paliação, ocasionando melhora na qualidade de vida sem se pensar no prolongamento de sobrevida. Em contraste, a operação que somente prolonga a vida, tornando a existência miserável, deve ser evitada, pois não traz benefícios ao paciente. Os exemplos de procedimentos paliativos são: colostomias, enteroenteroanastomose, gastrojejunostomias, cordotomia para controle de dor, cistectomia para controle de sangramento, amputação para os tumores dolorosos de extremidades, mastectomias, quando os tumores estão infectados e ulcerados, tumores colorretais potencialmente obstruídos, quando se tem múltiplas metástases hepáticas, operações ablativas hepáticas com radiofrequência em múltiplas metástases.

As operações para redução da doença residual podem ser uma aplicação especial das operações paliativas. Em alguns pacientes a disseminação extensa do tumor não permite a ressecção completa mesmo nas disseminações locorregionais. Nestes pacientesm podem-se obter os benefícios da cirurgia citorredutora quando outras formas de tratamento puderem ser utilizadas além da cirurgia, e a redução da massa tumoral possa aumentar a efetividade destas terapias⁴.

Operações de emergência

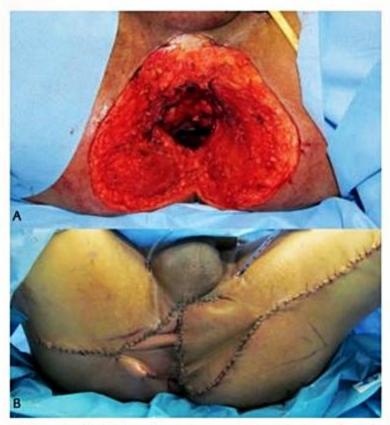
Hemorragia intensa, perfuração de víscera oca, abscessos, obstrução de vísceras ocas, obstrução de grandes vasos ou da árvore respiratória podem necessitar de cirurgias de urgência ou emergência. As de emergência podem ocorrer para descomprimir tumores do sistema nervoso central sob hiperpressão. Muitas vezes estes pacientes estão neutropênicos ou trombocitopênicos como consequência da supressão medular pelos quimioterápicos. A discussão do caso com os pacientes e familiares é de fundamental importância nestes momentos, em que se explicam os benefícios dos procedimentos e os riscos inerentes.

Operações reconstrutivas

As cirurgias reconstrutivas têm melhorado a qualidade de vida de pacientes oncológicos. A aplicação rotineira de anastomoses microvasculares permite a utilização
de enxertos livres de pele, músculo ou osso. As reconstruções após as mastectomias, ou transferência tecidual após
ressecções de extremidades ou mandíbula, reconstrução
utilizando enxertos jejunais pós-ressecções aerodigestivas, ou fechamento perineal após amputação do reto são
exemplos de problemas complexos resolvidos com este
conhecimento técnico (Figura 6). Provavelmente em futuro não muito distante, a engenharia tecidual permitirá
a reconstrução destas estruturas ou órgãos por próteses
de tecidos conseguidos pela bioengenharia.

Operações profiláticas

Com o avanço das descobertas de mutações que predispõe ao câncer, a cirurgia profilática, cada vez mais terá o seu lugar. Isto já é uma realidade para indivíduos com polipose adenomatosa familial, nos pacientes com mutações da e-caderina e risco de desenvolvimento de câncer gástrico hereditário; síndrome endócrina múltipla do tipo I, associada com o desenvolvimento de câncer medular



■ Figura 6. (A) defeito perineal pós-amputação abdominoperineal do reto; (B) pós-retalho para fechamento do defeito.

da tireoide e leucoplasia associada com carcinoma esquamoso. Nestas condições, é imperativo que o cirurgião conheça indicações, limitações e considerações éticas com relação ao aconselhamento genético, e alertar os familiares dos riscos de fazer os testes genéticos.

Aspectos endoscópicos

Diversos foram os avanços da endoscopia digestiva durante os últimos anos. Foram desenvolvidas técnicas diagnósticas mais apuradas como a cromoscopia óptica (narrow banding image [NBI] e/ou FICE), o que permitiu uma avaliação mais precisa das alterações epiteliais pela frequência da luz utilizada; a ecoendoscopia possibilitou um grande avanço no estádio das lesões e permitiu biópsias não acessíveis anteriormente à endoscopia convencional. Porém, sem dúvida o avanço mais importante neste setor foi no campo de tratamento endoscópico de lesões precoces.

Até 1999, a endoscopia era capaz de realizar ressecções de lesões epiteliais gástricas, esofágicas e colônicas pequenas (menores que 20 mm) por mucosectomia. Essa técnica, porém, muitas vezes fornecia peças fragmentadas (piece meal) que impossibilitavam a avaliação anatomopatológica das margens e dificultando com isso a tomada de conduta por parte do cirurgião. Além disso, a impossibilidade de ressecção de lesões pré-malignas maiores era responsável por número grande de operações aumentando a morbidade do tratamento¹⁵.

Em 1999, foi descrita pela primeira vez a técnica conhecida atualmente como ESD (endoscopic submucosal dissection), que consiste em elevar a lesão por injeção submucosa de substância líquida e realizar a cuidadosa dissecção por via endoscópica utilizando pequenos instrumentos de corte e coagulação desenvolvidos para esse fim. Na segunda metade da década passada, este método se popularizou no Japão e também em outros países da Europa, Ásia e Brasil. Essa técnica possibilita a ressecção de lesões benignas, e malignas não invasivas, inclusive maiores do que 20 mm, como as LST colorretais por exemplo, com maior taxa de ressecção R0 e índice de recorrência local menor do que todas as outras técnicas endoscópicas8. Com taxas de complicações (que incluem perfuração e sangramento) ao redor de 5% e mortalidade próxima a 0. O ESD é considerado atualmente a peça fundamental no tratamento das lesões precoces e pré-malignas do trato gastrintestinal11. As técnicas ablativas da mucosa (ablação por radiofrequência e crioterapia) são coadjuvantes eficazes para EMR e ESD e reduzem a ocorrência de lesões sincrônicas e metacrônicas dentro do esôfago de Barrett, por exemplo^{9,15}.

Terapia multimodal combinada

Os pediatras foram os pioneiros no uso das terapias combinadas (radioterapia em combinação com cirurgia e quimioterapia) para tratar de maneira efetiva as neoplasias em crianças. Por exemplo, o controle local do retinoblastoma melhorou dramaticamente com a utiliza-

ção da terapia multimodal. A cura para os tumores de Wilms é superior a 80% quando se associa a cirurgia seguida de quimioterapia, e em alguns casos a radioterapia.

Os rabdomiossarcomas embrionários respondem melhor à combinação de rádio e quimioterapias e cirurgia. Mais recentemente estes resultados foram extrapolados para os adultos. Um exemplo é o sarcoma de tecidos moles. O tratamento cirúrgico acompanha elevada taxa de recidiva locorregional, e mesmo após operações radicais, 50% dos sarcomas de partes moles e 80% dos sarcomas ósseos sucumbiam com metástases à distância mesmo após amputações de extremidades. O tratamento multimodal com quimioterapia pré-operatória com doxorrubicina intra-arterial seguido de irradiação resultou em necrose tumoral extensa em mais de 75% dos pacientes. Isto permitiu a ressecção local e a preservação do membro envolvido. As taxas de recorrência também diminuíram, com vantagens funcionais e psicológicas.

Os avanços mais significativos no tratamento e na avaliação global dos pacientes com câncer têm envolvido a área da terapêutica, em que um "novo" paradigma existe. Este paradigma tem na essência o entendimento explícito de que a biologia do tumor, não somente o estádio, dita a resposta ao tratamento e a evolução^{7,16}.

Por exemplo, a biologia do câncer de esôfago é mais bem ilustrada pelo fato preocupante de que o número de mortes por câncer do esôfago nos Estados Unidos é aproximadamente equivalente ao número de casos novos diagnosticados a cada ano. Portanto, o conceito de câncer precoce do esôfago não reflete a realidade para a população de pacientes tratados naquele país. Os resultados do National Cancer Data Base em câncer de esôfago identificou apenas 14% dos pacientes com diagnóstico do estádio precoce da doença. È importante notar que apenas 63% dos pacientes classificadas como tendo câncer de esôfago precoce não vão experimentar recorrência no primeiro ano desde o início da tratamento. Portanto, o "termo" estágio inicial de carcinoma de esôfago é inadequado, porque a maioria dos pacientes tem linfonodos regionais comprometidos ou doença à distância no momento da apresentação.

As taxas de sobrevida em 5 anos em geral têm aumentado ao longo das últimas três décadas, a partir de um mínimo de 5% em 1970 para 15% na década de 1990 e 25% na última década. Esta melhora, embora modesta, pode, em grande medida, ser atribuída à mudança de paradigma terapêutico em direção à quimioterapia neoadjuvante/radioquimioterapia 16,17. Vários estudos randomizados apoiam o uso de quimioterapia pré-operatória ou radioquimioterapia antes da ressecção. Os resultados de ensaios prospectivos randomizados demonstram melhora na sobrevivência favorecendo pacientes que recebem terapia pré-operatória do que a cirurgia sozinha. Downstaging substancial tem sido observado independentemente da fase documentada na apresentação, e a sobrevivência de pacientes que respondem é substancialmente maior do que os pacientes que não respondem.

Relatórios recentes de ensaios clínicos que examinaram o papel do PET-CT para avaliar a resposta metabólica precoce confirmam que o comportamento biológico, não somente o estadiamento, pode ser o mais importante preditor da resposta ao tratamento e eventual resultado. Fluorodeoxiglicose (FDG)-PET-CT duas semanas após o curso de quimioterapia pré-operatória prevê a resposta, e a quimioterapia de indução correlaciona-se com a melhora da sobrevivência. Para doentes identificados como não respondedores permite-se a alteração do tratamento na forma de um regime quimioterápico alternativo ou a intervenção cirúrgica imediata^{18,19}.

Em resumo, a maioria dos pacientes com carcinoma de esôfago apresenta doença avançada, enquanto um número substancial de pacientes com carcinoma precoce já apresenta doença oculta metastática. Em ambos os casos, o estádio não é, e não deve alterar, a abordagem terapêutica demonstrando melhorar resultados. A quimioterapia neoadjuvante/radioquimioterapia diminui eficazmente ambos os tumores iniciais e avançados, e a resposta biológica, tal como medida pelo FDG-PET-CT, pode ser mais preditiva de tratamento bem-sucedido do que a extensão da doença no momento do diagnóstico.

Pode-se citar também o tratamento dos tumores das mamas. Os ensaios clínicos demonstraram que a radioterapia, associada à ressecção mínima tem o mesmo efeito que a mastectomia no controle de tumores pequenos das mamas. A sobrevida e o controle local foram similares nos dois grupos, e as pacientes puderam ficar sem a deformidade física e os problemas psicológicos decorrentes.

A operação e a radioterapia geralmente apresentam elevado controle locorregional da doença, enquanto seu uso fica limitado quando se apresentam metástases. Entretanto, estas modalidades podem ser utilizadas nos tratamentos paliativos e ocasionalmente na busca de sobrevida seguindo ressecção de metástases em órgãos únicos (metástases hepáticas de câncer colorretal).

Uma modalidade emergente é a imunoterapia. O conceito é o imunoestímulo com modificadores da resposta imunológica no tratamento dos tumores. Nos melanomas, as vacinas são foco de pesquisa, assim como a imunoquimioterapia está sendo usada como adjuvante ao tratamento cirúrgico, controle local e com melhor e prolongamento da sobrevida.

As terapias sistêmicas, tal qual a quimioterapia, imunoterapia e terapia hormonal são tratamentos que matam as células tumorais que estão porventura em outros órgãos ou tecidos. Têm melhor chance de cura em pacientes com baixa massa tumoral. Consequentemente, as operações podem ser utilizadas para diminuir ou extrair por completo a massa tumoral, maximizando o impacto das terapias sistêmicas. Cura ou paliação vai depender do estádio do tumor. A paliação é importante para controlar sintomas e manter ao máximo a qualidade de vida, tão longa quanto possível.

As condições psicológicas devem ser levadas em consideração quando da indicação do tratamento oncológico, especialmente nos que se associam com mutilações, como nas mastectomias ou colostomias após amputações do reto. Classicamente, a cirurgia tem sido o primeiro tratamento, mas há evidências que em determinados casos, deve ser o último. Por causa da heterogeneidade tumoral, pode ser antecipado que os clones resistentes de células viáveis persistam no tumor primário após estas terapias. Isto é válido principalmente nos tumores volumosos, que são pobremente perfundidos e que os agentes quimioterápicos não chegam em áreas hipóxicas e também são resistentes à radioterapia. A cirurgia funciona por cinética de ordem zero, efetivamente remove o tumor residual primário com as células resistentes a outras modalidades. Adicionalmente, esta sequência causa diminuição do tumor resultando em preservação de órgãos^{1,3,4,10}.

Uma neoplasia em crescimento pode causar imunossupressão, pela produção de antígenos pelo tumor, liberação de citocinas e inibição dos linfócitos. As ressecções dos tumores podem agir a favor dos pacientes no sentido de retirar a origem da imunossupressão. Assim que a massa tumoral é removida, o sistema imune do paciente pode ser capaz de destruir as micrometástases subclínicas. Esta premissa sugere que a doença local seja uma manifestação de doença sistêmica, a operação pode agir favoravelmente afetando a relação do tumor com o hospedeiro e contribuir para a cura naqueles com doença subclínica à distância.

Cirurgia minimamente invasiva

Talvez não haja assunto mais importante no cuidado de pacientes cirúrgicos oncológicos do que o uso da cirurgia minimamente invasiva (CMI). Avanços relevantes na técnica cirúrgica tiveram impacto sobre morbidade perioperatória precoce, tempo de permanência hospitalar, controle da dor, e questões de qualidade de vida, como claramente demonstrado com a utilização da CMI. Os custos gerais da internação também foram afetados com a introdução da videolaparoscopia cirúrgica. No caso dos doentes oncológicos, este conceito assume relevância ainda maior, pois permite rápido retorno funcional e número reduzido de complicações da ferida operatória, isto em pacientes com baixa expectativa de vida é muito relevante. A rápida convalescença pós-operatória permite a administração mais rápida de químio e radioterapias, com maior possibilidade de cumprimento de protocolos, talvez melhorando a sobrevida e diminuindo a recorrência. No entanto, para pacientes oncológicos, historicamente, as questões clínicas mais importantes foram respondidas no contexto de estudos prospectivos randomizados realizados nesta década.

Apesar de ser considerada a grande revolução na cirurgia abdominal, alguns conceitos relacionados à segurança oncológica resultaram na introdução tardia do método laparoscópico no tratamento curativo das neoplasias intraabdominais¹². O risco potencial de implantes tumorais nos locais de introdução dos trocânteres e dos resultados tardios do tratamento oncológico (recidiva e sobrevida) limitaram inicialmente a indicação da videolaparoscopia. Trabalhos posteriores demonstraram em tumores de cólon e outros órgãos, que a taxa de implante nas feridas operatórias é semelhante ao encontrado nas operações por laparotomia, desde que os princípios oncológicos sejam respeitados 12,20-22.

Dessa maneira, pode-se afirmar que os princípios do tratamento cirúrgico oncológico são perfeitamente atingidos com o método laparoscópico. Ressalta-se que o treinamento deve ser adequado e a curva de aprendizado é relativamente longa para os procedimentos ditos avançados. Estes princípios abrangem: correto diagnóstico anatomopatológico (exame de congelação e anatomopatológico (exame de congelação e anatomopatológico); no intraoperatório, deve-se promover a proteção do local da neoplasia; minimizar a manipulação das estruturas ou órgãos; manter a dissecção centrípeta; a congelação de margens de ressecção; o reconhecimento dos pedículos e a ligadura precoce das veias de drenagem; a linfadenectomia adequado 12,20-22.

Os tumores colorretais, do esôfago e do estômago foram mais amplamente estudados e, portanto, serão objeto de alguns comentários a respeito do papel do método laparoscópico nestes tumores^{12,20-22}.

Na última década, abordaram-se aspectos relevantes para CMI e câncer, tais como quais são as consequências imunológicas da CMI versus cirurgia aberta e qual é o papel da laparoscopia no estadiamento dos tumores gastrintestinais (GI). Um marco recente na era dos ensaios clínicos para CMI e do câncer foi a conclusão dos desfechos clínicos de tratamento cirúrgico (COST), que randomizou 872 pacientes com adenocarcinoma do cólon em colectomia por laparotomia versus colectomia por laparoscopia. Este ensaio clínico de referência demonstrou que os dois grupos não foram significativamente diferentes em termos de sobrevivência geral em 3 anos. Este e outros ensaios clínicos abriram o caminho para a histórica reconsideração da utilidade do CMI para o câncer¹⁴.

Adicionalmente, as complicações pós-operatórias e os resultados têm sido comparados em vários artigos. A metanálise de Abraão et al., publicada em 2004, que incluiu 2.512 pacientes a partir de 12 estudos controlados e randomizados não mostrou redução significativa da taxa de morbidade com CMI contra cirurgia aberta. A única diferença encontrada em complicações locais foi de que as taxas de infecção da ferida foram duas vezes mais alta para os casos abertos comparados aos laparoscópicos, mas estes estudos foram não controlados para o uso de protetores de feridas e outros fatores conhecidos por reduzir a incidência de feridas da infecção pós-operatória¹⁴.

No ensaio CLASICC, publicado em maio de 2005, a mortalidade após a cirurgia aberta foi de 5% em comparação a apenas 1% após a cirurgia laparoscópica. No entanto, neste estudo, 29 pacientes necessitaram de conversão, e a taxa de mortalidade para os pacientes deste grupo foi de 9%, ainda maior do que se o paciente tivesse sido submetido à cirurgia aberta inicialmente. Não foram encontradas diferenças em termos de complicações perioperatórias, aos 30 ou 90 dias de pós-operatório, número de transfusões até 7 dias, ou escores de qualidade de vida^{13,20,21}.

No estudo COLOR, relatado em 2005, nenhuma diferença foi observada em termos de morbidade e mortalidade, mas, novamente, este estudo não foi controlado para o cuidado perioperatório²⁰.

Metanálise, publicada por Noel et al. em fevereiro de 2007 encontrou 88 comparações de CMI com cirurgia aberta. Apenas 22 destes estudos foram, de fato, randomizados controlados. Não houve diferença em termos de mortalidade e/ou morbidade perioperatória, a taxa de infecção da ferida foi 2,9% para os pacientes submetidos à laparoscopia, em comparação com 4,4% para a laparotomia. O grupo laparotomia mostrou ligeiro aumento na incidência de problemas respiratórios (1 versus 1,6%), mas nenhuma outra diferença significativa. O tempo médio de internação após a cirurgia laparoscópica, nestes grupos, foi de 7,8 dias em comparação com 11,6 dias para a cirurgia aberta¹⁴.

Outra revisão, publicada em agosto de 2006 por Reza et al. também não encontrou diferença significativa na incidência de complicações e mortalidade pós-operatória, mas o tempo necessário para a colectomia laparoscópica foi significativamente mais longo. Os autores também não observaram nenhuma diferença significativa na mortalidade geral, mortalidade relacionada ao câncer ou à recorrência da doença¹⁴.

O grande problema da cirurgia de ressecção esofágica por tumor é a morbidade pós-operatória elevada, principalmente decorrente de problemas respiratórios. A incisão cirúrgica, seja no tórax ou no andar superior do
abdome, é a grande responsável por esta elevada morbidade. A laparoscopia e a toracoscopia têm sido utilizadas
no intuito de reduzir a morbidade, e promover recuperação mais rápida. A linfadenectomia, torácica ou abdominal, é perfeitamente factível e os estudos revelam número de linfonodos ressecados semelhantes pela via
aberta ou laparoscópica. É necessário mencionar que a
experiência do serviço é crucial para obter bons resultados oncológicos e de morbidade e mortalidade para pacientes já combalidos pela doença¹⁷.

Somado à laparoscopia para o estádio do câncer gástrico, o método laparoscópico pode ser utilizado nas ressecções ou derivações paliativas, nas gastrectomias limitadas e culminando com as gastrectomias e linfadenectomias a D28,16,23-25.

É um excelente método para a ressecção de GIST gástrico, devido a não necessidade de margens extensas de ressecção e linfadenectomia.

A experiência oriental obtida no Japão, Coreia, China se avoluma, e apesar da falta de trabalhos randômicos e controlados, os resultados quanto ao tratamento cirúrgico intraoperatório (limites de ressecção, linfonodos etc.), à recorrência e à sobrevida de longo prazo parecem ser similares às operações por laparotomia. A utilização de portal que propicie a introdução da mão do cirurgião tem sido usado com resultados satisfatórios^{8,16,23-25}.

Estudos randomizados, controlados, e de coorte, além de revisões sistemáticas comprovam a similaridade de resultados quando o acesso cirúrgico é por via laparoscópica ou convencional, quanto ao número de linfonodos ressecados ou outras avaliações de qualidade cirúrgica intraoperatória^{16,17,20,21,23-25}.

Robótica

A cirurgia robótica surgiu recentemente como um novo método minimamente invasivo que pode oferecer aos cirurgiões solução técnica para as limitações da cirurgia laparoscópica. Estas soluções consistem de uma plataforma estável de câmara com imagens 3D, instrumento cirúrgico com alto grau de angulação, filtro de tremores e posição ergonômica do cirurgião. Outro aspecto importante da cirurgia robótica é que permite transmissões de telesurgery ou "cirurgia remota" 6,7,16.

Poucos estudos randomizados, em algumas especialidades, evidenciam a eficácia clínica da robótica. Em cirurgia do trato gastrintestinal, seguem-se estudos comparativos para a ressecção de tumores de reto, esôfago, pâncreas e estômago, mostrando que não há diferença nos resultados clínicos e que todos são viáveis cirurgicamente. Alguns levantamentos indicam vantagens nos tumores de reto baixo e gástricos com T2N0 submetidos à gastrectomia com linfadenectomia a D2 (Figura 7). Porém, há poucos estudos randomizados e controlados comparando a videocirurgia e a videocirurgia assistida por robô no tratamento dos tumores do trato gastrintestinal. Revisões sistemáticas demonstram que as evidências científicas atuais são inconclusivas e não dispõem de dados suficientes para confirmar a efetividade e a segurança da cirurgia robótica comparada à cirurgia laparoscópica ou cirurgia aberta, e vários estudos citam a necessidade de se obter maior experiência para demonstrar resultados comparativos entre as técnicas existentes.

A cirurgia assistida por robô foi aplicada em pacientes com câncer gástrico na Coreia do Sul mais cedo do que em qualquer outro país. Houve a instalação de cerca de 50 sistemas da Vinci em 20 instituições até agora. As maiores vantagens da gastrectomia assistida por robô são nas manipulações delicadas, como na dissecção dos linfonodos D2 e realização de anastomose intracorpórea. Mas, existem algumas desvantagens. Não só a falta de tato, mas também a velocidade de manipulação e a mudança de cena não são suficientemente rápidas. O tempo operatório foi significativamente maior, entretanto, com relação à realização da linfadenectomia D2, os cirurgiões encontraram maior facilidade de dissecção em torno de grandes vasos quando da assistida pelo robô, por conta da estabilidade da câmara, visão ampliada em 3D e a articulação dos braços operacionais.

NOTES

A cirurgia endoscópica por orifícios naturais (NO-TES) é um novo conceito que tenta reduzir o impacto do tratamento cirúrgico no paciente²⁶. Em oncologia cirúrgica vários estudos já revelaram que uma abordagem minimamente invasiva oferece pelo menos o mesmo, se não

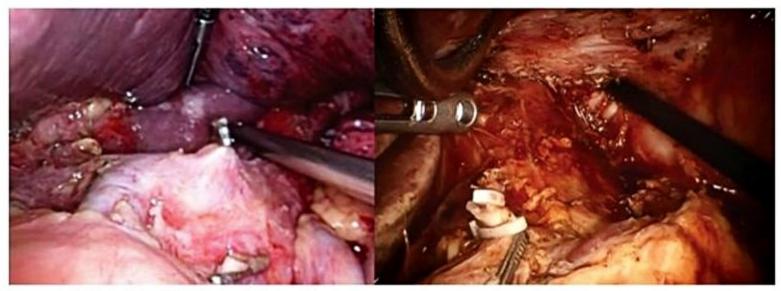


Figura 7. Imagens pós-dissecção da área do tronco celíaco: por videolaparoscopia e com auxílio do robô.

um melhor resultado, no longo prazo. Pode-se supor que abordagem menos invasiva, tais como NOTES, possam aumentar ainda mais essas vantagens. Desde a descrição inicial, NOTES tornou-se realidade clínica e hoje quase todos os órgãos são acessíveis por uma abordagem transluminal, pelo menos no cenário experimental. Os primeiros estudos clínicos em NOTES em oncologia foram relatos de peritoneoscopia transgástrica para estadiamento de câncer de pâncreas, que se mostrou semelhante à laparoscopia em humanos. Gastrojejunostomia por acesso transgástrico também foi proposto para reduzir a invasividade de tratamento paliativo de câncer duodenal, biliar e pancreático.

Ressecção de câncer colorretal via acesso transanal pode oferecer uma vantagem clara e não estaria sujeito à crítica frequente de violar um segundo órgão inocente, como o cólon ou o reto que é sempre ultrapassado em uma colectomia. Apesar de ainda ser um tanto controverso, o tema da cirurgia por orificios naturais na doença oncológica indica que os esforços atuais dos laboratório para introduzir NOTES em cirurgia de câncer poderia estar pronto para investigações clínicas cautelosas. A determinação final do benefício ao paciente vai precisar ser bem construído em estudos prospectivos e controlados.

Considerações finais

O tratamento do câncer evoluiu consideravelmente ao longo das últimas décadas. Tecnologias emergentes de imagem e métodos endoscópicos/laparoscópicos melhoraram substancialmente a capacidade de estádio, assim como as intervenções terapêuticas. Houve melhor compreensão do papel do tratamento cirúrgico dentro do conceito de tratamento multimodal. A avaliação funcional dos candidatos ao tratamento cirúrgico melhorou a indicação e a qualidade da operação, e posteriormente a qualidade de vida e a maior sobrevida de pacientes oncológicos.

Os cirurgiões têm a responsabilidade de avaliar as novas tecnologias de forma crítica e incorporar a tecnologia em assistência ao paciente de forma segura e eficiente. Ademais, o cirurgião continuará com o desafio de manter-se atualizado e treinado para estas novas tecnologias, mantendo a coerência, a ética e a boa relação médicopaciente^{1,3,4}.

Referências bibliográficas

- Berman RS, Weigel RJ. Training and certification of the surgical oncologist. Chin Clin Oncol. 2014;3(4):45.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. American Joint Committee on Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer-Verlag, 2010.
- Menges M. Gastric cancer: Where is the place for the surgeon, the oncologist and the endoscopist today? World J Gastrointest Oncol. 2011;3(1):10-3.
- Zbar AP, Gravitz A, Audisio RA. Principles of surgical oncology in the elderly. Clin Geriatr Med. 2012;28(1):51-71.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med. 2001;345(10):725-30.
- Moehler M, Lyros O, Gockel I, Galle PR, Lang H. Multidisciplinary management of gastric and gastroesophageal cancers. World J Gastroenterol. 2008;14(24):3773-80.
- Goldfarb M, Brower S Schwaitzberg D. Minimally invasive surgery and cancer: controversies part 1. Surg Endosc. 2010;24:304-34.
- Ribeiro U, Safatle-Ribeiro AV, Zilberstein B, Mucerino D, Yagi OK, Bresciani CC, et al. Does the intraoperative peritoneal lavage cytology add prognostic information in patients with potentially curative gastric resection? J Gastrointest Surg. 2006;10:170-6.
- Enestvedt BK, Ginsberg GG. Advances in endoluminal therapy for esophageal cancer. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2013;23(1):17-39.
- Kwan JY, Nyhof-Young J, Catton P, Giuliani ME. Mapping the future: towards oncology curriculum reform in undergraduate medical education at a Canadian medical school. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;91(3):669-77.
- Uraoka T, Saito Y, Yahagi N. What are the latest developments in colorectal endoscopic submucosal dissection? World J Gastrointest Endosc. 2012;4(7):296-300.
- Murray A, Lourenco T, de Verteuil R, Hernandez R, Fraser C, McKinley A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of laparoscopic surgery for colorectal cancer: systematic reviews and economic evaluation. Health Technol Assess. 2006;10:1-141.
- Aziz O, Constantinides V, Tekkis PP, Athanasiou T, Purkayastha S, Paraskeva P, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis. Ann Surg Oncol. 2006;13:413-24.
- Repici A, Hassan CD, De Paula Pessoa N, Pagano A, Arezzo A, Zullo R, et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review. Endoscopy. 2012;44:137-50.
- Białek A, Wiechowska-Kozłowska A, Pertkiewicz J, Karpiska K, Marlicz W, Milkiewicz P, Starzyska T. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of neoplastic lesions in the gastrointestinal tract. World J Gastroenterol. 2013;19(12):1953-
- Wolf MC, Stahl M, KrauseBJ, Bonavina L, Bruns C, Belka C, Zehentmayr F. Curative treatment of oesophageal carcinoma: current options and future developments. Radiation Oncology 2011; 6(55):1-5.

- Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO, Christie NA, McCaughan JS, Litle VR, et al. Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients. Ann Surg. 2003;238:486-94.
- Lordick F, Ott K, Krause BJ, Weber WA, Becker K, Stein HJ, et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. Lancet Oncol. 2007;8(9):797-805.
- Ott K, Fink U, Becker K, Stahl A, Dittler HJ, Busch R, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial. J Clin Oncol. 2003;21(24):4604-10.
- Hazebroek EJ. COLOR: a randomized clinical trial comparing laparoscopic and open resection for colon cancer. Surg Endosc. 2002;16:949-53.
- Kennedy GD, Heise C, Rajamanickam V, Harms B, Foley EF. Laparoscopy decreases postoperative complication rates after abdominal colectomy: results from the national surgical quality improvement program. Ann Surg. 2009;249:596-601.
- Lacy AM, Delgado S, Castells A, Prins HA, Arroyo V, Ibarzabal A, Pique JM. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. Ann Surg. 2008;248:1-7.
- Fujiwara M, Kodera Y, Miura S, Kanyama Y, Yokoyama H, Ohashi N, et al. Laparoscopy-assisted distal gastrectomy with systematic lymph node dissection: a phase II study following the learning curve. J Surg Oncol. 2005;91:26-32.
- Kitano S, Shiraishi N, Uyama I, Sugihara K, Tanigawa N; Japanese Laparoscopic Study Group. Gastrectomy for early cancer in Japan. A Multicenter Study on Oncologic outcome of Laparoscopy. Ann Surg. 2007;245:68-72.
 Memon MA, Khan S, Yunus RM, Barr R, Memon B. Meta-analysis of laparoscop-
- Memon MA, Khan S, Yunus RM, Barr R, Memon B. Meta-analysis of laparoscopic and open distal gastrectomy for gastric carcinoma. Surg Endosc. 2008;22:1781-89.
- Rieder E, Swanstrom LL. Advances in cancer surgery: natural orifice surgery (NOTES) for oncological diseases. Surg Oncol. 2011;20(3):211-8.

Gilberto de Castro Junior

SUMÁRIO

Introdução, 434

Finalidades do tratamento sistêmico do câncer, 434

Cinética de proliferação celular, 434

Agentes quimioterápicos antineoplásicos, 435

Agentes alquilantes, 435

Agentes derivados de platinas, 437

Agentes direcionados às topoisomerases, 437

Agentes antimetabólitos, 437

Agentes antimicrotúbulos, 437

Considerações finais, 438

Referências bibliográficas, 438

Introdução

Metástase é a marca registrada do câncer. Considerando as neoplasias malignas mais prevalentes na população, uma fração significativa destes pacientes tem como causa de morte complicações decorrentes da disseminação metastática do câncer, esta detectada logo ao diagnóstico da neoplasia em questão, ou durante o acompanhamento, na forma de recidiva sistêmica.

Assim sendo, fica justificado o papel das terapias sistêmicas como um dos pilares do tratamento do câncer, junto com a cirurgia e a radioterapia. Estas terapias sistêmicas incluem a quimioterapia citotóxica clássica, foco deste capítulo, as terapias-alvo molecular e a imunoterapia. A terapia sistêmica pode ser usada isoladamente, como nas diversas fases do tratamento de uma leucemia aguda, por exemplo, ou aliada a tratamentos locorregionais (cirurgia e/ou radioterapia) com intenção curativa, ou em várias linhas de tratamento de cânceres avançados/metastáticos, com finalidade paliativa.

Finalidades do tratamento sistêmico do câncer

É muito importante na indicação da quimioterapia em qualquer dos cenários, o adequado consentimento esclarecido do paciente, que deverá estar informado sobre o diagnóstico, a finalidade do tratamento, os possíveis benefícios e as complicações. Além disso, é fundamental garantir o adequado acesso às terapias de suporte necessárias, como profilaxias de alergia e emese, por exemplo.
Condições fisiológicas gerais do indivíduo, como adequadas funções renal e hepática, além de bons parâmetros
hematológicos, devem ser avaliados antes, durante e no
seguimento dos tratados com quimioterapia. O status
funcional do indivíduo, avaliado pelos instrumentos conhecidos como índice de Karnofsky (0 a 100%) ou a escala funcional do Eastern Cooperative Oncology Group
(Quadro 1). A indicação de quimioterapia citotóxica para
pacientes com funcionalidade ECOG igual ou superior a
2 deve ser bastante cuidadosa, exceto naqueles cujo intuito do tratamento for curativo.

Quimioterapia adjuvante é aquela administrada tão logo possível após o tratamento locorregional com intenção curativa, seja cirurgia ou radioterapia, e as doses administradas nas chamadas doses máximas toleradas. Os pacientes não apresentam nesse cenário qualquer doença clinicamente detectável e são tratados por determinado período, com a finalidade de erradicar micrometástases.

A quimioterapia neoadjuvante (ou primária) é aplicada antes do tratamento locorregional com intenção curativa. A diminuição da carga tumoral permite a avaliação da quimiossensibilidade do tumor *in vivo*, e pode também possibilitar a realização de cirurgias mais econômicas ou mesmo a preservação de órgãos ou estruturas. Consiste de um tratamento sistêmico precoce das micrometástases em pacientes com alto risco de recidiva sistêmica e é também um modelo interessante para o estudo de marcadores biológicos preditivos de resposta.

Cinética de proliferação celular

Vários modelos teóricos ajudam a explicar o crescimento do câncer e o conhecimento facilita o entendimento do papel da quimioterapia nos diversos cenários do tratamento. O modelo exponencial de Skipper, desenvolvido com base na dinâmica de crescimento da leucemia murina Li210 sugere um crescimento exponencial do tumor com fração de proliferação constante. Além disso,

Função	Escalas			
	Karnofsky	ECOG	Função	
Normal, sem queixas	100	0	Atividade normal	
Capaz de realizar as atividades normais	90	1	Presença de sintomas	
Sinais ou sintomas menores ou doença			Totalmente ambulatorial	
Atividade normal com esforço	80			
Cuida de si mesmo; incapaz de realizar as atividades normais ou fazer trabalho ativo	70	2	Sintomático, mas na cama < 50% do dia	
Necessidade de ajuda ocasional, mas capaz de cuidar da maioria das necessidades	60			
Necessidade de assistência considerável e cuidados médicos frequentes	50	3	Necessidade de ficar > 50% do dia na cama, mas não acamado	
Incapaz; necessidade de cuidados especiais e assistência	40	HIST L		
Gravemente incapacitado; hospitalização indicada, apesar de não haver possibilidade de morte	30	4	Incapaz de se levantar da cama	
Muito doente; necessidade de hospitalização; necessidade de tratamento de suporte	20			
Moribundo	10	5	Morte	
Morte	0			

nesse mesmo modelo, a ação da quimioterapia segue uma cinética de primeira ordem, ou seja, em um tumor exposto durante determinado tempo a certa concentração de determinado agente, ocorre sempre a morte de determinada fração de células, ou log-kill. Assim, justifica-se que após a cirurgia de determinado tumor (quadrantectomia mamária ou cirurgia citorredutora no câncer de ovário, por exemplo), há a necessidade de administrar certo número de ciclos de quimioterapia (por volta de seis ciclos) para eliminar a doença residual microscópica indetectável, a fim de aumentar a chance de cura. Este modelo é considerado imperfeito para a maioria das neoplasias, pois não leva em conta a heterogeneidade tumoral, uma fração de proliferação muito abaixo daquela observada no modelo Li210, e principalmente o fato de em um câncer ser encontradas populações celulares em diversas fases do ciclo celular, algumas mais e outras menos sensíveis à quimioterapia, e populações celulares inclusive fora de ciclo.

O modelo de crescimento tumoral proposto por Gompertz (Figura 1) é não exponencial, o crescimento somente é exponencial entre 10² e 10° células (maior fração de proliferação), com o passar do tempo haveria diminuição na fração de proliferação do tumor, até um platô com a morte do indivíduo observada com 1.000 bilhões de células (10¹² células). Ao diagnóstico do tumor (algo em torno de 1 g de tumor), já haveria 10° células, quando boa parte da história natural da neoplasia já teria passado. Esse fato, junto com o proposto no modelo de Goldie-Coldman, que estimou a probabilidade de ocorrência de mutações relacionadas à resistência ao tratamento ser significativa a partir de 10³ a 106 células, ajuda a explicar a necessidade de poliquimioterapia, combinando agentes de diferentes mecanismos de ação como tratamento

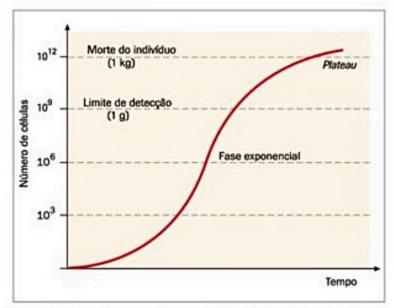


Figura 1. Modelo de crescimento do câncer - curva gompertziana.

adjuvante após a cirurgia, a fim de aumentar as chances de cura.

Agentes quimioterápicos antineoplásicos

O termo quimioterapia citotóxica inclui diversas drogas com diferentes mecanismos de ação e por consequência, um largo espectro de toxicidades. O Quadro 2 resume as diversas classes de drogas citotóxicas.

Agentes alquilantes

Ligam-se de modo covalente ao DNA por meio de um radical alquila. Tal grupo alquila liga-se a sítios nucleofilicos no DNA, mais frequentemente aos átomos de

Classe	Tipo de agente	Nome	Ação antineoplásica*
Agentes alquilantes	Mostardas nitrogenadas	Mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucil, melfalano	Linfomas, sarcomas, ovário
	Aziridinas	Tiotepa e mitomicina C	Canal anal, mama
	Alquilsulfonatos	Busulfano	LMC
	Nitrosureias	Carmustina, Iomustina, fotemustina	Melanoma, gliomas, linfomas, mieloma
	Triazênicos	Dacarbazina, procarbazina, temozolamida	Melanoma, gliomas, linfomas, sarcomas
Derivados de platina		Cisplatina, carboplatina, oxaliplatina	Pulmão, ovário, cabeça e pescoço, testículo, osteossarcoma, esôfago, bexiga, colo do útero, cólon
Antimetabólitos	Análogos de folatos	Metotrexato, pemetrexede	Linfomas, cabeça e pescoço, pulmão, osteossarcoma, mesotelioma, coriocarcinoma
	Análogos de pirimidinas	5-fluoruracil, capecitabina, uracil- tegafur (UFT), citarabina (Ara-C), gencitabina	Cólon e reto, LMA < pâncreas, bexiga, pulmão
	Análogos de purinas	6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fludarabina, cladribina	LLA, LLC, linfomas
Agentes que interagem com as topoisomerases	Derivados da camptotecina	Irinotecano, topotecano	Cólon e reto, pulmão, ovário
	Epipodofilotoxinas	Etoposídeo, teniposídeo	Pulmão, linfomas, testículo
	Antraciclinas	Adriamicina, epirrubicina, idarrubicina, daunorrubicina	Mama, LMA, sarcomas, linfomas
Agentes antimicrotúbulos	Alcaloides da vinca	Vincristina, vinorelbina, vimblastina, vindesina	Linfomas, sarcomas, pulmão, mama
	Taxanos	Paclitaxel, docetaxel	Mama, pulmão, ovário, cabeça e pescoço, próstata
	Halicondrinas	Eribulina	Mama
Outros agentes N	Miscelânea	Bleomicina	Testículo, linfomas
		Actinomicina-D	Sarcomas, doença trofoblástica
		L-asparaginase	LLA
		Mitoxantrona	Próstata
		Mitotano	Adrenal
		Hidroxiureia	LMC

nitrogênio na posição N7 de guanina. Alquilantes bifuncionais, como mecloretamina e melfalano, levam à formação de pontes intrafitas e entre as fitas de DNA, que interferem na replicação semiconservativa do DNA. A alquilação pelos agentes monofuncionais é letal pela formação de pontes e pelo reconhecimento e reparo do dano ao DNA pela própria célula, pois desencadeia apoptose celular. Como o dano ao DNA é proporcional à dose do agente alquilante administrado, e sendo o DNA insaturável, alguns alquilantes (tiotepa, melfalano, busulfano, ciclofosfamida) frequentemente fazem parte de esquemas de condicionamento durante quimioterapia de altas doses com resgate com células-tronco hematopoéticas, estratégia utilizada em casos selecionados de leucemias, linfomas e tumores germinativos.

A toxicidade é caracterizada principalmente por citopenias sanguíneas, sobretudo granulocitopenia, entre
o 4º e o 14º dia do ciclo de quimioterapia, podendo ser
mais tardia e demorada quando afetar a série megacariocítica, menos reversível no caso de nitrosureias, por exemplo. Acroleína resultante do metabolismo das oxazofosforinas (ciclofosfamida e ifosfamida) é tóxica para o
urotélio vesical, sendo necessária hidratação adequada e
a administração de mercaptoetanossulfonato de sódio
(mesna) para prevenção de cistite hemorrágica. Podem
ainda causar alopecia, vômitos, diarreia e cronicamente
podem levar à infertilidade, além de estarem relacionadas a neoplasias secundárias ao tratamento.

Agentes derivados de platinas

Estes alquilantes atípicos também de ligam ao DNA e levam à formação de pontes intrafitas e entre as fitas de DNA, interferindo na replicação. Tem como protótipo a cisplatina, que possui significativa toxicidade, como alto potencial emetogênico, nefro, oto e neurotoxicidades. Assim, é necessária hidratação vigorosa e eficiente profilaxia antiemética (dexametasona, antagonista 5-HT3 e antagonista NK1) quando da prescrição. A principal vantagem é a baixa mielotoxicidade, se prestando bem a combinações com outros agentes, com os quais potencializa a ação, como os agentes antimetabólicos (combinação de 5-fluoruracil e cisplatina, muito usada em câncer de cabeça e pescoço), inibidores de topoisomerases (etoposídeo e cisplatina, usada no câncer de testículo), agentes antimicrotúbulos (paclitaxel e cisplatina, usada no câncer de ovário).

Carboplatina e oxaliplatina são resultado de substituições dos cloretos ligantes da cisplatina, o que leva a diferente aspecto de ação e toxicidades. Carboplatina tem potencial mielotóxico significativo, enquanto oxaliplatina apresenta característica neurotoxicidade periférica.

Agentes direcionados às topoisomerases

As topoisomerases I e II são enzimas envolvidas na modulação da estrutura terciária da dupla hélice de DNA, sem modificar a sequência primária dos nucleotídeos. São divididos em inibidores de topoisomerase I (camptotecinas) e inibidores de topoisomerase II (antraciclinas e epipodofilotoxinas).

Irinotecano é o inibidor de topoisomerase I de mais amplo uso na prática diária. É utilizado no tratamento dos cânceres de cólon e reto metastático e tem a diarreia como principal toxicidade. Atropina e loperamida são utilizadas, respectivamente, na prevenção e no tratamento da diarreia relacionada ao irinotecano, que pode ser aguda ou tardia. Epipodofilotoxinas, como o etoposídeo (VP16), são inibidores de topoisomerase II e apresentam mielossupressão como toxicidade, estando também relacionados a neoplasias secundárias.

Outros inibidores de topoisomerase II são as antraciclinas, como adriamicina, epirrubicina, idarrubicina e daunorrubicina. Parte do efeito citotóxico é explicado pela formação de espécies reativas de oxigênio intracelulares, induzida por esses agentes, que também agem inibindo a atividade de topoisomerase II. Causam mielossupressão e mucosite, são potentes medicações vesicantes e podem causar lesão miocárdica irreversível e dose-dependente. No caso da adriamicina (doxorrubicina), tal risco de cardiomiopatia pode alcançar 7% nas doses acumuladas de 550 mg/m². É importante a monitoração da função miocárdica por ecocardiografia ou ventriculografia radioisotópica antes e após a administração dos agentes, principalmente nos pacientes hipertensos, com história de radioterapia torácica prévia, crianças e idosos.

Agentes antimetabólitos

Inibem enzimas-chave no metabolismo da célula neoplásica, por serem na maioria substratos destas, o que resulta na maioria das vezes em interferência na síntese, replicação ou leitura dos ácidos nucléicos DNA e RNA.

Os análogos de folato, como o metotrexato, inibem enzimas como a di-hidrofolato-redutase (DHFR), o que resulta em menor síntese de folatos reduzidos, essenciais para a síntese de timidina, por exemplo. A toxicidade do metotrexato é principalmente hepática (transaminite), em mucosas (mucosite), além da nefrotoxicidade. A administração está contraindicada para pacientes com líquido em terceiro espaço, por alteração na distribuição e acúmulo no terceiro espaço, e consequente toxicidade prolongada e grave. Pemetrexede é um análogo de folato de múltiplos alvos, inibindo além de DHFR a timidilato--sintase (TS) e a glicinamida-ribonucleotídeo-formil--transferase (GARFT), entre outras. É utilizada no tratamento do mesotelioma e do carcinoma de pulmão de células não pequenas e não escamoso. Necessita de suplementação de vitamina B12 e ácido fólico durante a administração.

Já entre os análogos de pirimidinas, destacam-se as fluorpirimidinas, como o 5-fluoruracil (5-FU). É metabolizado em 5-FdUMP (5-fluordeoxiuridinamonofosfato), que se liga de modo covalente à TS, inativando-a, tal ligação é estabilizada por folatos reduzidos, como leucovorin. A incorporação destes análogos no RNA também causa grave prejuízo à síntese. A toxicidade do 5-FU é caracterizada por mucosite, diarreia, citopenias e, no caso do análogo oral capecitabina, síndrome de mão-pé. A incorporação das fluorpirimidinas orais (capecitabina e UFT) ao armamentário oncológico levou a ganho na qualidade de vida dos pacientes, pois dispensa punções e acessos venosos e são administradas no próprio domicílio dos pacientes.

Citosina arabinosídeo (Ara-C ou citarabina) é metabolizada por enzimas envolvidas na síntese de citosina trifosfato (CTP), o que leva à incorporação de Ara-C no DNA, inibindo a replicação do DNA e seu reparo. Mielossupressão, mucosite e hepatotoxicidade são os principais efeitos colaterais. Já a citotoxicidade da gencitabina é decorrente da incorporação do metabólito tóxico ao DNA, além de inibição de ribonucleotídeo-redutase, que leva à depleção de deoxinucleotídeos trifosfatos intracelulares. Tem como principais toxicidades a mielossupressão e a toxicidade pulmonar.

Os análogos de purinas são usados no tratamento de doenças linfoproliferativas e tem como principal toxicidade a mielossupressão.

Agentes antimicrotúbulos

Os microtúbulos são estruturas citoplasmáticas essenciais na formação do fuso mitótico, e a estrutura consiste em polímeros de alfa e betatubulinas. Os alcaloides da vinca (vincristina, vimblastina, vinorelbina e vindesina) impedem a polimerização da tubulina, o que leva à não formação de microtúbulos e do fuso mitótico, impedindo a anáfase mitótica. Neuropatia periférica, mielossupressão e potencial vesicante são as principais toxicidades destes agentes.

Já os taxanos (paclitaxel e docetaxel) interferem na mitose por impedir a despolimerização da tubulina, assim interferindo na desmontagem do fuso mitótico. Paclitaxel tem potencial significativo de hipersensibilidade relacionada ao veículo (cremophor), é necessária administração de anti-histamínicos H1 e H2, além de corticosteroides, previamente à administração. O uso também está associado à neuropatia periférica e à mielossupressão. Docetaxel pode provocar retenção hídrica por extravasamento capilar, com necessária pré-medicação com dexametasona.

Considerações finais

O tratamento sistêmico do câncer pode ter caráter curativo, no cenário adjuvante, neoadjuvante ou paliativo. A prescrição da quimioterapia citotóxica deve considerar fatores relacionados ao paciente (performance status, funções orgânicas) e à neoplasia em questão (sítio primário, histologia, biomarcadores).

Várias teorias tem tentado explicar a cinética da proliferação celular no câncer e ajudam à compreender os resultados obtidos com a quimioterapia.

Vários agentes quimioterápicos são usados no tratamento do câncer, agindo principalmente nas células em divisão. São usados em combinações para aumentar a eficácia, e deve-se estar atentos às toxicidades destes tratamentos.

Referências bibliográficas

- DeVita Jr V, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. De Vita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluver Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
- Weinberg RA. The biology of cancer. Garland Science: New York, 2014.
- Rose MG, De Vita, Jr V, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Oncology in Primary Care. Philadelphia: Wolters Kluver Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
- Perry MC, Doll DC, Freter CE, editors. The Chemotherapy Source Book. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluver - Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

Heloisa de Andrade Carvalho Karina Gondim Moutinho da Conceição Vasconcelos

SUMÁRIO

Breve histórico, 439 Conceitos gerais, 439

Dose de radiação, 440

Princípios de radiobiologia, 440

Fracionamento da radioterapia, 441

Alterações do fracionamento, 441

Tolerância dos tecidos normais à radiação, 442

Indicações de radioterapia e associações terapêuticas, 442

Técnicas de radioterapia, 442

Evolução tecnológica da radioterapia, 443

Aspectos práticos da radioterapia, 446

Considerações finais, 447

Referências bibliográficas, 447

Breve histórico

O uso de radiações ionizantes na prática clínica teve início em 1895, quando Wilhelm Conrad Röntgen, um físico alemão, descobriu um "novo tipo de raio" ao qual chamou de raio X, representando o desconhecido. Esse raio era emitido por um tubo de descarga de gás e apresentava a propriedade de impressionar filmes fotográficos selados, sem o contato com a luz. Em sua primeira apresentação, em novembro de 1895, Röentgen pediu a um reconhecido professor suíço de anatomia que colocasse sua mão entre o feixe de raios X e um filme, produzindo assim a primeira radiografia¹.

A primeira aplicação clínica dos raios X foi publicada na revista Lancet de janeiro de 1896, em que foram utilizados para localizar um pedaço de faca nas costas de um marinheiro, que esteve paralisado até a retirada do fragmento. Iniciava-se, assim, a radiologia diagnóstica. A nova tecnologia se espalhou rapidamente pelo mundo, apresentando crescimento e desenvolvimento progressivos até os dias de hoje.

Com relação ao uso terapêutico das radiações, em 1897, Wilhelm Alexander Freund, um cirurgião alemão, demonstrou, antes da apresentação na Sociedade Médica de Viena, o desaparecimento de uma mola após o tratamento com raios X¹. Em 1898, Becquerel descobriu a radioatividade; no mesmo ano, Pierre e Marie Curie isolaram o Rádio. O primeiro experimento em radiobiologia foi feito pelo próprio Becquerel quando ele, inadvertidamente, deixou uma carga de rádio no bolso de seu paletó. Ele descreveu o eritema cutâneo que surgiu no local do contato duas semanas mais tarde, seguido de ulceração que demorou várias semanas para cicatrizar. Conta-se que Pierre Curie repetiu o experimento deliberadamente, produzindo uma "queimadura" de rádio no seu próprio antebraço. Começava, assim, o estudo da radiobiologia, ou seja, o efeito das radiações sobre os tecidos, já no final do século XIX¹.

Atualmente, a utilização da radiação em medicina está amplamente difundida, tanto na área diagnóstica quanto terapêutica. Basicamente, o tipo de radiação que se utiliza é chamado radiação ionizante, o que significa que apresenta uma propriedade especial de ionização do meio pelo qual atravessa.

A radioterapia tornou-se uma opção terapêutica importante no tratamento de pacientes com neoplasias malignas e ainda algumas enfermidades benignas. É objetivo deste capítulo descrever brevemente as principais propriedades e as formas de utilização da radioterapia no manejo dessas patologias.

Conceitos gerais

A radioterapia é a especialidade da medicina que utiliza radiações ionizantes para tratamento. É um dos três pilares da terapia oncológica, com a cirurgia e a quimioterapia, muitas vezes, por esse motivo, também conhecida como radio-oncologia.

Radiação ionizante é definida como a que é capaz de produzir ionização em um meio, através da transferência de energia aos átomos e moléculas que compõem esse meio. Do ponto de vista físico, as radiações ionizantes podem ser classificadas em eletromagnéticas e corpusculares^{2,3}.

Radiações eletromagnéticas: são ondas eletromagnéticas que podem ser naturais ou produzidas artificialmente. A luz visível, ondas de rádio, micro-ondas, ultravioleta, infravermelho, fazem parte do espectro das radiações eletromagnéticas. De acordo com a frequência e o comprimento de onda, essas radiações podem ter a propriedade de ionizar o meio. Os raios X e os raios gama têm essa propriedade.

A diferença básica entre os raios X e os raios gama é apenas a forma pela qual são produzidos, e não os efeitos. Os raios X se originam fora do núcleo do átomo, enquanto os raios gama são produzidos no núcleo. Na prática, isso significa que a produção de raios X depende de um aparato elétrico capaz de acelerar elétrons até altas energias, que param abruptamente em um alvo (normalmente de ouro ou tungstênio) e parte da energia cinética é convertida em raios X. Por outro lado, os raios gama são emitidos por isótopos radioativos e representam um excesso de energia liberado com a quebra do núcleo quando ocorre o decaimento do átomo na tentativa de atingir a forma estável. Tudo o que se refere aos efeitos dessas radiações se aplica igualmente para os raios X e os raios gama.

Radiações corpusculares: pode-se dizer que possuem "massa", diferentemente das radiações eletromagnéticas que são ondas de energia. As mais utilizadas em terapia, tanto na prática quanto experimentalmente, são os elétrons e os prótons. Além dessas, há também as partículas alfa, nêutrons, mésons pi e íons de carga pesada (núcleos de carbono, argônio e outros). Os elétrons são pequenos, possuem carga negativa e são facilmente acelerados até altas energias por equipamentos elétricos, como os aceleradores lineares. As demais partículas são mais pesadas, requerendo um aparato mais dispendioso, com maior tecnologia, para a aceleração até energias adequadas, motivo pelo qual não são ainda utilizadas para tratamento em larga escala.

Dose de radiação

A dose de radiação é definida como a quantidade de energia absorvida por massa de tecido: Joules/kg, cuja unidade é denominada Gray (Gy). Em radioterapia, doses diárias de 2 Gy costumam ser administradas, podendo chegar a doses totais de 50 a 80 Gy. Para a correlação mais concreta, uma radiografia simples de tórax, por exemplo, pode dar uma dose de cerca de 0,02 mSv, equivalente a 0,02 mGy (2 × 10⁻⁵ Gy).

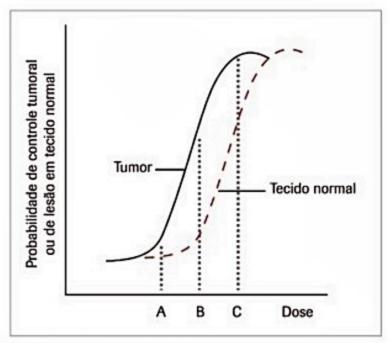
Princípios de radiobiologia

Quando a radiação ionizante atravessa um meio biológico, essa ionização pode levar a alterações bioquímicas que podem ou não levar à morte celular. Essas alterações são consequência de efeitos fisicoquímicos produzidos pela radiação que vão causar uma lesão direta (sobre o DNA) ou indireta (em outras moléculas, em especial a água) nos átomos e moléculas do ambiente celular. A morte celular está relacionada ao tipo e à gravidade da lesão, conforme o que se segue⁴:

Dano letal, produzido em geral por uma lesão direta sobre o DNA.

- Dano subletal, alterações moleculares reparáveis, que dependem do acúmulo de lesões para levar à morte celular.
- Dano potencialmente letal, que vai se manifestar e levar à morte celular de acordo com as condições ambientais da célula no momento da lesão (temperatura, pH, entre outras).

Esse efeito da radiação sobre as células é totalmente inespecífico e pode ocorrer tanto nos tumores quanto nos tecidos normais atingidos. Por esse motivo, deve haver equilíbrio entre as doses prescritas para tratamento e as doses de tolerância dos órgãos e tecidos normais adjacentes. É a chamada taxa terapêutica (Figura 1). Quanto mais o comportamento do tumor e dos tecidos se assemelharem com relação à morte celular e à dose de radiação, mais difícil será de se atingir um controle tumoral⁵. Caso as curvas da Figura 1 tivessem as posições invertidas, ficaria praticamente impossível de atingir doses terapêuticas sem sequelas graves para o tecido normal em questão.



■ Figura 1. Esquema gráfico de um caso hipotético em que a taxa terapêutica é favorável. Com uma dose baixa de radiação (A), o tecido normal nada sofre, porém, a probabilidade de controle tumoral é muito baixa. A dose que produziria alta probabilidade de controle tumoral (C) pode ficar limitada pela alta probabilidade de lesão no tecido normal. Doses acima de C trazem poucos benefícios ao tratamento. Uma dose intermediária (B), portanto, torna-se a ideal para esta situação em especial, pois, a probabilidade de controle tumoral em relação ao grau de lesão do tecido normal é mais favorável. Neste esquema, as curvas são paralelas, entretanto, podem ter a inclinação variável de acordo com o tecido que representam. Na prática, a probabilidade de lesão no tecido normal, a sua importância e repercussão clínica devem ser avaliadas para definição adequada da dose de tratamento.

Dessa forma, diferentes técnicas de radioterapia e estratégias de fracionamento da dose foram desenvolvidas a fim de possibilitar a administração de uma dose necessária para o controle tumoral com o mínimo de lesão para os tecidos normais.

Fracionamento da radioterapia

O fracionamento é o método pelo qual a dose física total da radiação é dividida em porções diárias. O objetivo da radioterapia é aplicar a maior dose possível ao volume-alvo, com o mínimo de dano aos tecidos normais circunjacentes.

Em Paris, durante a década de 1920, experimentos visavam à esterilização de carneiros por meio de dose única de irradiação da bolsa escrotal dos animais. Não só não se conseguia a infertilidade, como também se notava intensa reação de pele dias após o procedimento. O sucesso só foi alcançado quando se passou a utilizar uma série de doses diárias de irradiação durante um período de semanas, o que prevenia dano extenso ao escroto.

Essas observações forneceram as bases do fracionamento em radioterapia, cujas implicações radiobiológicas se resumem nos chamados quatro "R": reoxigenação, reparo, redistribuição e repopulação⁷.

A divisão da dose de radioterapia em frações protege os tecidos normais que circundam o volume-alvo, permitindo que os danos subletais, que eventualmente tenham sofrido em uma aplicação, sejam corrigidos antes da fração seguinte. Não há indícios de diferença na capacidade de reparo do dano subletal entre células normais e células tumorais. Entretanto, de acordo com a distribuição de dose, o volume-alvo sofre acúmulo de maior número de lesões que os tecidos sãos, dificultando o reparo e aumentando a probabilidade de que essas lesões culminem com a morte das células do tumor.

Da mesma maneira, o intervalo entre duas frações deve ser tal que favoreça a regeneração dos tecidos sadios, possibilitando a proliferação de células normais que substituam aquelas mortas durante a irradiação. Contudo, esse intervalo não pode ser demasiadamente grande, para que se evite a repopulação das células do volume-alvo. Alguns experimentos sugerem que células tumorais sobreviventes exibem crescimento acelerado após a irradiação, como resposta à redução da população do tumor, ou seja, células anteriormente quiescentes (em G₀) seriam recrutadas para a divisão celular, na tentativa de reestabelecer o volume tumoral⁸.

O oxigênio, por sua capacidade de oxidar e fixar o dano actínico, é capaz de aumentar em até três vezes a sensibilidade dos tecidos à irradiação. Dessa forma, após a aplicação de uma dose de irradiação, as células bem oxigenadas apresentam menor sobrevivência do que aquelas em condições de hipóxia e de anóxia. Estas últimas, por sua relativa radiorresistência, passarão a ser limitantes do tratamento. O espaçamento entre as frações em radioterapia permite a reoxigenação dessas células, tornando-as mais radiossensíveis nas frações subsequentes, aumentando, consequentemente, a chance de que todas sejam eliminadas ao término do tratamento.

Finalmente, observa-se que subpopulações celulares exibem diferenças na radiossensibilidade de acordo com a fase do ciclo celular em que se encontram. Células no final de G₁ e M mostram-se mais suscetíveis ao dano actínico do que células na fase final da síntese do DNA (S) e em G₀. Portanto, a maior proporção de células sobreviventes logo após uma dose de radiação estará nas fases mais resistentes do ciclo celular. O fracionamento propicia a redistribuição dessas células nas etapas do ciclo, de modo que, na aplicação seguinte, um grupo delas já tenha atingido aquelas etapas mais sensíveis e assim sucessivamente. Ao longo do tempo, existe a tendência final de sincronização das células no ciclo celular, tornando toda a população vulnerável nas fases mais sensíveis do ciclo¹⁰.

O fracionamento definido como padrão, conhecido como convencional, para determinar tanto as doses tumoricidas quanto as doses de tolerância para os tecidos normais foi definido como o fracionamento de 2 Gy/dia, 5 frações/semana (10 Gy/semana) com dois dias de intervalo, utilizando radiação de megavoltagem e com duração do tratamento em 4 a 8 semanas.

Assim, a radioterapia é, em geral, realizada em múltiplas frações diárias, cinco vezes por semana, com um intervalo de dois dias por semana. Um tratamento convencional para um carcinoma, por exemplo, pode demorar de cinco a sete ou oito semanas para ser completado conforme o volume de doença a ser tratado – doença microscópica, subclínica ou doença macroscópica.

Alterações do fracionamento

Existem diversas variações no fracionamento da dose utilizadas com a finalidade de melhorar a taxa terapêutica. O fracionamento convencional é de 2 Gy ± 10% administrados 5 vezes por semana. Estratégias para elevar a dose de radiação sem aumentar a taxa de complicações são o hiperfracionamento e o fracionamento acelerado.

O hiperfracionamento utiliza múltiplas doses de radiação duas ou mais vezes ao dia, cada dose de aproximadamente 1 a 1,2 Gy. Isso permite o aumento da dose total de radiação, mas mantém o tempo total de tratamento relativamente constante em comparação aos esquemas de fracionamento padrão. Como o tamanho da fração é pequeno, essa estratégia diminui a perspectiva de efeitos tardios. Assim, se os efeitos tardios forem dose-limitantes, esse tipo de fracionamento pode ser efetivo. Entretanto, o tumor deve ser responsivo a frações de dose relativamente baixas de radiação⁷.

O fracionamento acelerado é um pouco diferente. A fração diária corresponde a dois terços ou três quartos da fração utilizada no esquema-padrão. Com aplicações duas ou três vezes ao dia no esquema acelerado, uma alta dose de radiação é administrada em curto período. A dose física total de tratamento com essa estratégia é geralmente menor que as dos tratamentos padrões, mas o tempo total também é menor, permitindo uma dose biológica efetiva mais intensa. Com isso, pode-se aumentar a atividade da radiação contra uma população tumoral de crescimento rápido. Teoricamente, também as células normais de rápida proliferação serão mais atingidas por essa estratégia?

Ambas as estratégias se baseiam no fato de que existem diferentes fases de sensibilidade no ciclo celular e clinicamente, seus efeitos devem ser avaliados em estudos controlados.

O hipofracionamento consiste na administração de doses diárias elevadas, com abreviação do tempo total de tratamento. Como os efeitos sobre os tecidos de proliferação lenta são mais intensos com doses/fração maiores, a possibilidade de complicações tardias com esse tipo de tratamento aumenta. Portanto, esquemas de hipofracionamento são geralmente utilizados apenas em tratamentos paliativos, nos quais a perspectiva de sobrevida do paciente, em longo prazo, esteja reduzida ou em tratamentos de alta precisão em volumes restritos⁷.

Tolerância dos tecidos normais à radiação

Além desses fatores, o volume do órgão irradiado (total ou parcial), isto é, o tamanho do campo, a extensão de irradiação de uma estrutura, é fator determinante da gravidade da lesão actínica. A população celular mais radiossensível de um órgão é a que determina a sua tolerância e falência, assim como o grau de importância do órgão irradiado determina a sobrevivência de um organismo. Em 2010, a Sociedade Americana de Radioterapia (ASTRO) e a Sociedade Americana de Física Médica (AAPM) publicaram a Análise Quantitativa dos Efeitos nos Tecidos Normais na Clínica (QUANTEC), um marco para a normatização dos limites de dose para órgãos normais na era da radioterapia tridimensional¹¹.

Indicações de radioterapia e associações terapêuticas

O tratamento oncológico é por princípio multidisciplinar e a radioterapia é um dos três pilares desse tratamento, com a cirurgia e a quimioterapia. A radioterapia visa o controle local da doença que poderá levar ou não a impacto positivo na sobrevida dos pacientes. A indicação da radioterapia pode ter intuito curativo ou paliativo e o tratamento pode ser realizado de maneira exclusiva ou associado a outras modalidades terapêuticas. Cerca de 60% de todos os pacientes com câncer precisarão de radioterapia em alguma fase do tratamento. A radioterapia, então, acaba participando do tratamento curativo de praticamente todos os tumores sólidos e propicia também excelente paliação de sintomas de metástases ósseas, sangramentos e quadros compressivos ou obstrutivos ocasionados pela progressão tumoral. Desse modo, uma avaliação clínica inicial com história, exame físico e estadiamento da doença são fundamentais para a decisão terapêutica.

De maneira geral, o estadiamento da doença e o estado de desempenho (performance status) do paciente ditam as indicações e a intenção do tratamento oncológico. A indicação da radioterapia deve ser balanceada frente ao custo-benefício do tratamento em si e das eventuais associações terapêuticas possíveis. Assim, em tumores iniciais, sem sinais de disseminação linfática ou hematogênica, a radioterapia pode ser indicada de maneira exclusiva (tumores de cordas vocais, por exemplo) ou associada à cirurgia, em especial nos tratamentos conservadores de órgãos ou funções (como tumores de mama ou sarcomas de extremidades). Radioterapia pré-operatória pode ser utilizada com o objetivo de diminuir o volume tumoral a fim de tornar tumores irressecáveis em ressecáveis, ou ainda para permitir a ressecção mais segura e menos mutilante de tumores extensos. A irradiação pósoperatória é realizada quando houver risco de eventual doença residual macro ou microscópica após uma cirurgia. Pode ser realizada também, no intraoperatório, em dose única elevada no leito cirúrgico ou tumor em si.

Além disso, é muito frequente a associação de radioterapia com quimioterapia em diferentes tempos, aliando o benefício do controle local promovido pela radioterapia à erradicação de doença sistêmica subclínica pela quimioterapia. Quando essa associação é feita de maneira concomitante, a quimioterapia muitas vezes funciona como um sensibilizador do tumor à radioterapia.

Dessa forma, as diferentes associações terapêuticas de cirurgia, rádio e quimioterapia tendem a ser mais tóxicas por si só e, assim, vários recursos técnicos da radioterapia auxiliam na minimização desses efeitos.

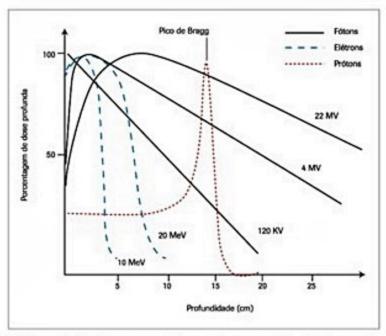
Técnicas de radioterapia

A radioterapia pode ser subdividida em teleterapia e braquiterapia. Teleterapia é o tratamento em que a fonte radioativa fica a determinada distância do alvo, ou seja, não existe contato da fonte de radiação com o paciente. Já a braquiterapia implica contato ou proximidade da fonte de radiação com o local a ser tratado.

Da teleterapia fazem parte os aparelhos de raios X de ortovoltagem (baixa energia, quilovolts [KV]) ideais para tratamentos superficiais e os de alta energia (megavoltagem [MV]) para tratamentos em profundidade, como os equipamentos de telecobaltoterapia (dispõem de uma fonte de Cobalto-60) e os aceleradores lineares que produzem raios X e elétrons de altas energias. Os elétrons, pela característica de baixa penetração no tecido, também são utilizados para tratamentos superficiais ou pouco profundos. Equipamentos para tratamento com partículas pesadas como prótons, por exemplo, também vêm sendo utilizados mais recentemente em radioterapia. A Figura 2 mostra o comportamento dos diversos feixes de radiação ionizante de acordo com a sua característica e a energia.

A braquiterapia pode ser realizada por meio de moldes e aplicadores adaptados ao local de tratamento, no qual será colocado o material radioativo ou ainda por implante desse material no tumor com agulhas e cateteres. Os implantes podem ser temporários, quando são retirados após o término do tratamento, ou permanentes, quando o material radioativo fica no paciente. Os isótopos mais utilizados são Irídio-192, Iodo-125, Cobalto-60, Estrôncio-90, Ouro-198 e Paládio-103. São comercializados na forma de tubos, arames, sementes e esferas.

A teleterapia geralmente é realizada em aplicações diárias no decorrer de semanas. Costuma englobar grandes



■ Figura 2. Gráfico representativo da dose na profundidade com diferentes energias de fótons e elétrons, além de prótons. Com baixas energias de fótons (ortovoltagem [KV]), a dose na superfície é de 100%, decaindo com a penetração no tecido. Com megavoltagem (MV), a superfície é poupada, estando a dose máxima a alguns milímetros ou centímetros da superfície; a penetração do feixe, porém, é maior. Os elétrons, além de pouparem a superfície em relação à KV, apresentam queda rápida na penetração, característica que é vantajosa quando se deseja poupar tecidos mais profundos. Prótons apresentam a característica de penetrar no tecido com dose baixa e atingir um pico de dose máxima a determinada profundidade (pico de Bragg).

volumes com dose homogênea, compreendendo a doença macroscópica e eventuais focos de doença subclínica, com margens de segurança. Já, a braquiterapia pode ser realizada em um único tratamento (baixa taxa de dose), em que a dose de radiação é liberada lentamente (horas ou dias), necessitando de internação e isolamento, ou também de maneira fracionada e ambulatorial (alta taxa de dose), em que a dose é administrada em minutos. Costuma ser realizada em volumes menores, com poucas margens e tem a característica de apresentar alto gradiente de dose no volume tratado. Ambas as técnicas podem ser utilizadas de maneira isolada, mas em geral são associadas, aliando as vantagens dosimétricas de uma com a da outra.

Evolução tecnológica da radioterapia

Nos anos subsequentes à explosão das bombas atômicas, os avanços da radiobiologia e radiopatologia foram de fato notáveis em virtude da exposição de grande número de indivíduos a doses excessivas de radiação. Somam-se o impressionante acúmulo de conhecimento sobre a biologia tumoral e o surgimento de novas drogas como opções de tratamento ou mesmo para se associar aos tratamentos já consagrados, com o intuito de aumentar a taxa terapêutica. "Curar" deixou de ser o objetivo único dos tratamentos oncológicos e cada vez mais se passou a questionar a qualidade de vida dos pacientes após os tratamentos para as enfermidades.

Nesse contexto, os avanços tecnológicos dos equipamentos de imagem, softwares, hardwares e sobretudo no tráfego de informações, permitiram avaliar a anatomia e o comportamento da dose em três, ou mesmo em quatro dimensões, propiciando tratamentos mais precisos e consequentemente com menor chance de lesão de órgãos normais. É a era da radioterapia tridimensional.

Inúmeras técnicas e equipamentos surgiram ao longo dos últimos anos e a seguir apresentamos as mais utilizadas na prática clínica.

Radioterapia bidimensional - 2D (convencional)

A radioterapia convencional compreende a definição dos alvos de tratamento por meio apenas de referências anatômicas de superfície e referências radiológicas ósseas com o uso de radiografias simples em um ou dois planos ortogonais. Eventualmente radiografias contrastadas podem ser utilizadas para visualização direta ou indireta dos órgãos de interesse.

Pela falta de imagens de maior precisão, essa tecnologia requer amplas margens dos campos de irradiação de tal forma a se evitar uma perda geográfica e falha do tratamento. Por esse motivo é conhecida como radioterapia "antiga", quando não se dispunha de recursos como tomografia computadorizada, por exemplo, para melhor avaliação dos volumes de tratamento. Apresenta, portanto, potencial de maiores riscos de complicações (Figura 3).

Radioterapia tridimensional conformada (3D)

A técnica tridimensional conformada ou conformacional foi o grande salto da radioterapia. Com essa técnica é possível moldar ou conformar um volume de alta
dose ao formato do volume-alvo, enquanto se procura
minimizar a dose nos órgãos em risco circunjacentes (Figura 3). O conceito desse tipo de técnica em radioterapia
data da década de 1960, com o estudo de Takahashi¹²; porém, apenas no início da década de 1970, com a introdução da tomografia computadorizada, é que foi possível
iniciar o desenvolvimento dos softwares de planejamento tridimensional. A possibilidade de visualização de volumes e não mais imagens planares para a definição e a
delimitação dos alvos de tratamento e dos órgãos em risco adjacentes permitiu que se quantificasse os volumes
de órgãos e alvos que recebem determinada dose.

Com os planejamentos computadorizados sendo cada vez mais frequentes, foram se incorporando novas tecnologias e passou-se a investir em planejamentos com correção de heterogeneidade de acordo com os tecidos (absorção de radiação diferente em ossos e ar, por exemplo), de acordo com o número de unidades Hounsfield da tomografia. Gráficos e reconstruções tridimensionais permitiram a criação de tratamentos cada vez mais individualizados de acordo com a patologia e a anatomia de cada paciente. A partir das décadas de 1990 e 2000, outros dados de imagens também se tornaram disponíveis para planejamento, como ressonância magnética e tomografia por emissão de prótons (PET-CT).

Radioterapia com feixe de intensidade modulada (IMRT)

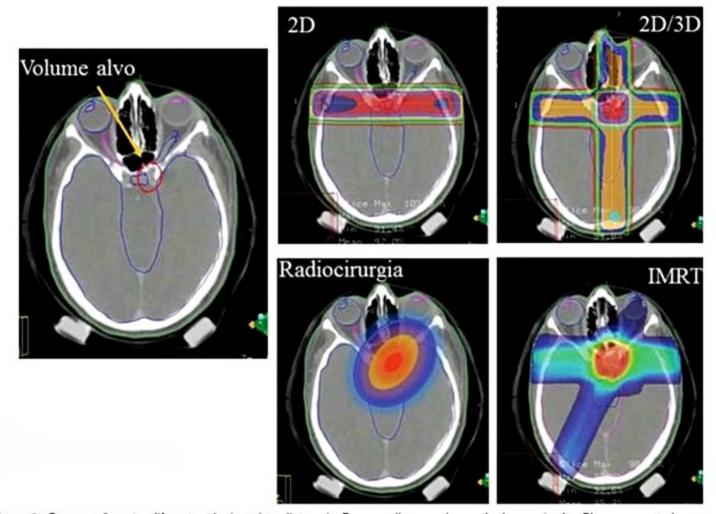
Com o conhecimento adquirido com os planejamentos tridimensionais, a necessidade de tornar tais tratamentos mais rápidos e sofisticados tornou-se muito evidente. O investimento em softwares para controle de todas as partes dos aceleradores lineares (mesa, gantry, colimadores) e a concepção dos colimadores multilâminas (cada pequena "lâmina" é controlada por um pequeno motor individual permitindo tomar o formato do campo calculado em poucos segundos durante a execução dos tratamentos) possibilitou modular os feixes de radiação para se adequarem aos diferentes relevos do paciente e densidades dos tecidos. Isto integrado à criação de algoritmos complexos para planejamento inverso levou a outro grande avanço da radioterapia, que é a radioterapia com modulação da intensidade do feixe (IMRT)13,14 (Figura 3). Nos últimos anos, foi desenvolvida outra técnica que utiliza colimadores multilâminas rotacionais, permitindo maior agilidade aos tratamentos: a terapia volumétrica em arco modulado (VMAT).

Radioterapia guiada por imagem (IGRT)

Com campos cada vez mais restritos, a certeza de estar "acertando o alvo" é uma condição necessária para a boa qualidade dos tratamentos. Então, um dos fatos que possibilitaram outra revolução nos tratamentos tridimensionais foi o desenvolvimento dos painéis de sílica amorfa¹⁵, que permitiram a verificação de imagens dos campos de tratamento realizadas nas unidades de tratamento. Esta tecnologia propiciou a criação dos cone beam CTs, que são aparelhos acoplados ao acelerador linear capazes de realizar uma tomografia do paciente enquanto está posicionado para o tratamento. Faz-se uma fusão com as imagens da tomografia de planejamento e é possível comparar eventuais mudanças na anatomia e no posicionamento. A disponibilidade desses acessórios permitiu que a radioterapia entrasse na era do tratamento guiado por imagem (image guided radiation therapy [IGRT])¹⁶.

Radioterapia em quatro dimensões (4D)

Simultaneamente e ainda com a mesma preocupação de manter o alto controle de qualidade dos tratamentos, as tomografias em quatro dimensões (CT4D), que consideram os movimentos respiratórios, foram também de grande valia para o tratamento de tumores cuja amplitude respiratória modifique o posicionamento (p. ex., tumores de pulmão e fígado). Entender e estudar que grau de deformações tais tumores sofrem em um ciclo respiratório permite a criação de tratamentos muito individualizados e a associação com IGRT confere tamanha pre-



■ Figura 3. Comparação entre diferentes técnicas de radioterapia. Em vermelho, os volumes de dose mais alta. Observar que todas as opções promovem uma cobertura adequada do alvo, entretanto, as regiões adjacentes podem ser mais ou menos preservadas conforme a técnica utilizada (Cortesia Prof. Dr. Eduardo Weltman).

²D: radioterapia bidimensional convencional; 2D3D: radioterapia bidimensional ou tridimensional; IMRT: radioterapia com feixe de intensidade modulada.

cisão que é possível reduzir margens de segurança e mesmo aumentar a dose por fração (e consequentemente reduzir o número total de frações), criando assim o conceito de radioterapia estereotática extracraniana (stereotatic body radiation therapy [SBRT] ou stereotatic ablative radiotherapy [SABR])^{15,17}.

Radiocirurgia

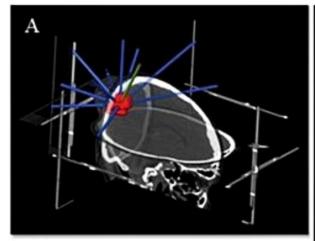
Apesar de ser uma contribuição insofismável para a evolução tecnológica no uso de radiações ionizantes com intuito terapêutico, a radiocirurgia data da década de 1950, quando Lars Leksell, um neurocirurgião, desenvolveu um método não invasivo para destruição de lesões intracerebrais que seriam inacessíveis pela cirurgia neurológica convencional18. Com a habilidade de localizar espacialmente um alvo por meio do arco estereotático, Leksell postulou que a intersecção de feixes de radiação em um ponto comum poderia levar à entrega de altas taxas de energia em determinado volume. Vale ressaltar que nessa época não estavam disponíveis imagens tridimensionais de tomografia, portanto, o tratamento era restrito para malformações arteriovenosas, possíveis de serem avaliadas por angiografia. O primeiro tratamento com gamma-knife (GK), aparelho específico para radiocirurgia, foi realizado em 1968, porém os altos custos da técnica e a pequena disponibilidade limitaram a disseminação.

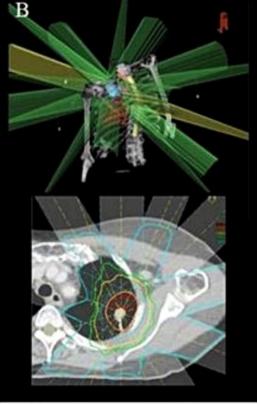
Por definição, radiocirurgia é o emprego de altas doses de radiação em determinado volume fixo em fração única. Em geral, múltiplos campos com doses menores convergem a um único centro, local esse em que se concentra a alta dose e na periferia da lesão a dose decai rapidamente (Figura 4). À medida que aumenta o volume da lesão a ser tratada, esse decaimento de dose se torna menor, podendo limitar o uso da técnica (em geral lesões maiores que 4 cm não são elegíveis). Denomina-se radioterapia estereotática fracionada a mesma radiocirurgia quando as doses empregadas são menores e o tratamento for realizado em mais de uma fração¹⁹.

A radiocirurgia pode ser realizada por vários equipamentos disponíveis comercialmente como o GK, feixe de prótons, aceleradores lineares modificados e aceleradores robóticos. O GK é um aparelho que utiliza 192 fontes de Cobalto-60 com movimentos controlados por um sistema computadorizado de acordo com o que foi planejado pelo rádio-oncologista e o físico-médico. A grande vantagem reside na precisão, permitindo tratar lesões da ordem de 4 mm; as desvantagens são o alto custo e o fato de este equipamento ser específico para radiocirurgias de crânio. Os aceleradores lineares permitem tratar outras patologias além dos tumores cerebrais, porém em geral com precisão inferior a 4 mm²⁰.

Radiocirurgia ou radioterapia estereotática extracraniana

A SBRT é a tecnologia que mais vem crescendo nos últimos anos em número de adeptos. Segue o mesmo princípio da radiocirurgia craniana, ou seja, entregar uma dose potente, ablativa ou praticamente ablativa em poucas frações (cinco ou menos frações), utilizando qualquer uma





■ Figura 4. Técnicas de radiocirurgia e radioterapia estereotática. Múltiplos campos de irradiação convergem para o foco de tratamento e a intersecção permite que a dose maior seja concentrada no alvo, ao mesmo tempo que há preservação dos tecidos normais adjacentes; (A) radiocirurgia craniana – imagem biplanar do crânio com as diversas entradas do feixe de radiação e sua intersecção na lesão alvo; (B) radioterapia estereotática extracraniana (SBRT) – acima: reconstrução tridimensional do tórax com as entradas dos múltiplos feixes (campos) de radiação; abaixo: corte axial da tomografia computadorizada no centro da lesão alvo com a distribuição dos campos e isodoses de radiação (vermelho e laranja: doses mais elevadas).

das tecnologias descritas (IMRT, VMAT, 3D, IGRT) com o intuito de ao mesmo tempo entregar a alta dose e poupar os tecidos normais circunjacentes 16,18 (Figura 4). Tem sido uma técnica interessante para o tratamento de tumores iniciais de pulmão e de metástases em pacientes oligometastáticos (até 3 ou 4 sítios de metástases), sobretudo por possibilitar um período de tratamento mais curto.

Radioterapia intraoperatória

Nessa modalidade de tratamento, a irradiação é feita durante o ato cirúrgico com o afastamento dos tecidos normais da região a ser irradiada (Figura 5). Pode ser realizada com equipamentos de teleterapia ou com braquiterapia. As principais indicações de radioterapia intraoperatória (IORT) são para tumores abdominais, envoltos por alças intestinais, mas também pode ser utilizada para estádios iniciais de cânceres de mama, no momento da cirurgia conservadora. Eventualmente, esse tratamento pode ser complementado com teleterapia alguns dias após a cirurgia²¹.

Partículas pesadas

Como mencionado na sessão de aspectos físicos da radioterapia, a radiação particulada é aquela produzida por elementos com massa, ao contrário dos raios X e gama que são fótons. As partículas podem ser neutras (nêutrons) ou carregadas (elétrons, prótons, argônio, silício). Os elétrons são partículas negativas e leves, produzidas nas mesmas unidades de tratamento que os fótons (aceleradores lineares). Contudo, as partículas mais pesadas, para serem geradas, necessitam de uma infraestrutura muito cara.

Entre as partículas pesadas, os prótons são as com maior expressão na prática clínica. Biologicamente, os prótons dispõem de transferência linear de energia (LET), com propriedades semelhantes àquelas dos fótons e elétrons, amplamente difundidas e conhecidas. Mas, a grande vantagem no uso de prótons é física: quando um feixe de prótons penetra no tecido ele deposita uma quantidade de energia muito pequena até chegar ao fim de sua trajetória, quando deposita cerca de 70% da energia. Este fenômeno é conhecido como pico de Bragg²². Os fótons, por outro lado, depositam o pico de dose próximo à entrada do feixe no tecido e segue-se a redução exponencial da dose na profundidade. Essa diferença permite a redução de até 60% da dose integral, que é a dose de radiação em todo o volume irradiado, em um planejamento²¹ (Figura 2).

Graças a essa característica, o feixe de prótons é particularmente útil no tratamento de estruturas que estejam na profundidade dos tecidos e onde se deseja poupar estruturas que estejam em torno do volume-alvo que interagiriam com a radiação antes de atingir este volume (p. ex., tumores aderidos à medula espinhal que necessitem de doses altas).

O tratamento com prótons é uma tecnologia que vem crescendo em outros países (no Brasil ainda não está disponível). Até 2013, 93 mil pacientes foram tratados com prótons em todo o mundo²³. Apesar das inúmeras publicações, o alto custo e tamanho do equipamento constituem inconvenientes importantes para a maior difusão e uso da técnica.

Aspectos práticos da radioterapia

Após a avaliação de um paciente quanto à necessidade de radioterapia no contexto do tratamento, ele deve passar por um processo de preparo e programação do tra-

Visão do Cone





■ Figura 5. Radioterapia intraoperatória utilizando acelerador linear. Acopla-se um cilindro (cone) ao cabeçote do aparelho (à esquerda), que é colocado em contato direto com o leito cirúrgico, após o afastamento de órgãos e estruturas que não se deseja irradiar e que poderiam estar no trajeto do feixe de radiação (Cortesia Dr. Samir Abdallah Hanna).

tamento, distribuição e cálculo da dose e checagem de todo o processo para finalmente iniciar o tratamento em si.

A primeira etapa consiste no que se denomina simulação. O paciente será posicionado da maneira em que fará o tratamento diariamente. Uma série de acessórios são utilizados com intuito de imobilizar o paciente, minimizando assim o risco de se movimentar durante as frações. Para um tratamento tridimensional, o paciente precisa realizar, no mínimo, uma tomografia na posição em que fará o tratamento. Neste caso, aparelhos dedicados para radioterapia (tomógrafo-simulador) ou tomógrafos para diagnóstico podem ser utilizados. Outros exames que melhor demonstrem a anatomia ou o volume-alvo também podem ser utilizados e, neste caso, é necessária a fusão das informações em softwares específicos com a tomografia de simulação.

Segue-se o que se chama planejamento do tratamento propriamente dito. Após a realização da tomografia, as imagens são inseridas no sistema de planejamento de radioterapia, pelas quais o rádio-oncologista fará o delineamento das estruturas normais de interesse e dos volumes-alvo. A seguir, o médico realiza a prescrição da dose e, em conjunto com o físico-médico, decide qual é a melhor técnica para o tratamento do paciente em questão. Essa técnica deve objetivar a melhor distribuição de dose no tumor com o mínimo de dose nos tecidos normais adjacentes ou doses dentro dos limites de tolerância desses tecidos. Após avaliar o plano realizado pelo físico, o rádio-oncologista aprova o tratamento e o paciente poderá então iniciar as aplicações de radioterapia.

Todo esse processo é trabalhoso e demorado, mesmo com todas as ferramentas de informática disponíveis. Assim, deve-se ter em mente que haverá um intervalo natural entre a consulta e a avaliação clínica realizadas pelo rádio-oncologista e o início real do tratamento.

Considerações finais

Inovações e progressos da radioterapia estão tradicionalmente associados às evoluções tecnológicas, aliadas ao aperfeiçoamento constante dos hardwares e softwares, o que permite a execução de tratamentos cada vez mais sofisticados e precisos. Estudos associando a radioterapia à nanotecnologia têm sido publicados²⁴ e a radioterapia também pode ter papel na era dos tratamentos moduladores do sistema imunológico²⁵, que ainda necessita de melhor compreensão.

Aliar a tecnologia com o conhecimento clínico e abordagem multidisciplinar é fundamental para o sucesso dos tratamentos.

Referências bibliográficas

- Hall EJ, Giaccia AJ, editors. Radiobiology for the Radiologist. 7.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. pp.5-15.
- Khan FM, editor. The Physics of Radiation Therapy. 4.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. pp.1-10.
- Scaff I., editor. Física na Radioterapia: a base analógica de uma era digital parte I. São Paulo: Projeto Saber. pp.33-57.
- Hall EJ, Giaccia AJ, editors. Radiobiology for the Radiologist. 7.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. pp.16-29.
- Hall EJ, Giaccia AJ, editor. Radiobiology for the radiologist. 7.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. pp.60-84.
- Regaud C, Ferroux R. Discondanse des effets des rayons X, d'une part dans la peau, d'autre part dans le testicule, par fractionnement de la dose: diminution de l'efficacite dans la peau, maintien de l'efficacite dans le testicule. C R Soc Biol. 1927-97-431-4.
- Hall EJ, Giaccia AJ, editors. Radiobiology for the radiologist. 7.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. pp.378-97.
- Shrieve DC. RAdiation Dose Fractionantion and Normal Tissue Injury. In: Shrieve DC, Loeffler JS, editors. Human radiation injury. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. pp.32-42.
- Hall EJ, Giaccia AJ, editors. Radiobiology for the radiologist. 7.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. pp.85-105.
- Hall EJ, Giaccia AJ, editors. Radiobiology for the radiologist. 7.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p.59.
- Marks LB, Haken RKT, Martel MK. Introdution to QUANTEC: users guide. Int J Rad Oncol Biol Phys. 2010;76(3):s1-2.
- Takahashi S. Conformation radiotherapy. Rotation techniques as applied to radiography and radiotherapy of cancer. Acta RAdiol Suppl. 1965;242:1-141.
- Brahme A. Design principles and clinical possibilities for a new generation of radiation therapy equipment. Acta Oncol. 1987;26:403-12.
- Spirou SV, Chui CS. Generation of arbitrary intensity profiles by dynamics jaws or multileaf colimators. Med Phys. 1994;21:1031-41.
- Antonuk LE, Yorkston J, Boudry J, et al. Large area amorphous silicone photodiode arrays for radiotherapy and diagnostic imaging. Nucl Inst Meth. 1991;A310:460-4.
- Fraass BA, Jolly S, Eisbruch A. Conformal therapy and intensity-modulated radiation therapy: treatment planning, treatment delivery, and clinical results. In: Gunderson LL, Tepper JE, editors. Clinical Radiation Oncology. 3.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. pp.287-316.
- Timmerman RB, Herman J, Co LC. Emergence of stereotatict body radiation therapy and its impact on current and future clinical practice. J Clin Oncol. 2014;32:2847-54.
- Schulder M, Patil V. The history of stereotatic radiosurgery. In: Chin LS, Regine WF. Principles and practice of stereotactic radiosurgery. New York: Springer; 2008, pp.3-7.
- McHaffie DR, Khuntia D, Suh JH, et al. Stereotactic irradiation: linear accelerator and gamma knife. In: Gunderson LL, Tepper JE, editors. Clinical radiation oncology. 3.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. pp.331-43.
- Heller C, Yu C, Apuzzo MLJ. Techniques of stereotactic radiosurgery. In: Chin LS, Regine WF, editors. Principles and practice of stereotactic radiosurgery. New York: Springer; 2008.
- Czito BG, Willet CG. Intraoperative irradiation. In: Gunderson LL, Tepper JE, editors. Clinical Radiation Oncology. 3.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. pp.317-30.
- Mitin T, Zietman AL. Promise and pitfalls of heavy-particle therapy. J Clin Oncool. 2014;32:2855-63.
- Hadron Therapy Patient Statistics: particle therapy co-operative group, 2013. Disponível em: http://www.ptcog.ch/archive/patient_statistics/patientstatisctics -up-datemar2013.pdf [Acessado em 13 jun 2015].
- Wang AZ, Tepper JE. Nanotechnology in radiation oncology. J Clin Oncol. 2014;32(26):2879-85.
- Giaccia AJ. Molecular radiobiology: the state of art. J Clin Oncol. 2014;32(26):2871-8.

Drogas Moleculares

Maria Ignez Freitas M. Braghiroli Paulo Marcelo Gehm Hoff

SUMÁRIO

Introdução, 448
Definições, 448
Hormonioterapia, 448
Anticorpos monoclonais, 449
Inibidores de tirosina quinase, 450
Limitações da terapia molecular, 450
Considerações finais, 450
Referências bibliográficas, 450

Introdução

Em oncologia, o termo "terapia molecular", ou "terapia alvo", se refere ao uso de medicações que eliminam ou bloqueiam o crescimento de células tumorais pela interferência em fatores específicos ou vias de transdução de sinal que tenham atividade anormal nas células neoplásicas, e que sejam responsáveis pelo comportamento maligno da doença. A diversidade de alvos em potencial é enorme, e é ainda maior o número de terapias específicas em estudo.

Estas medicações diferem da quimioterapia padrão de diversas maneiras: a primeira é o fato de que o alvo teoricamente é bem mais específico, diferente da quimioterapia clássica que atua também na maior parte das células normais, particularmente aquelas em rápida divisão. As drogas-alvo são escolhidas com base em alterações moleculares previamente determinadas em cada tumor individualmente, enquanto a quimioterapia padrão é escolhida empiricamente, e tem o uso baseado na localização e na histologia do tumor primário. É interessante notar que Paul Ehrlich, no final do século XIX, portanto muito antes de qualquer quimioterápico ter sido identificado, baseado nas diferenças de afinidade por corantes entre as células, já falava no desenvolvimento de uma "bala mágica". Uma terapia que atuasse contra células tumorais e preservasse as células normais. A tecnologia da época não permitiu que este conceito frutificasse, mas um século depois suas palavras tornaram-se proféticas.

Desde o início do uso da quimioterapia, nos anos 1950, o número de agentes disponíveis permaneceu relativamente pequeno, até o início do século XXI. Nos últimos dez anos, graças ao advento da terapia molecular, o número de drogas aprovadas para tratamento cresceu enormemente, e o número de drogas ainda em estudo é ainda maior, atingindo várias centenas de medicações. Neste capitulo serão discutidos os principais mecanismos de ação das terapias moleculares, e explicados de forma geral, com exemplos das medicações mais utilizadas na prática oncológica diária.

Definições

O espectro das terapias moleculares é muito amplo, incluindo terapias hormonais, inibidores de transdução de sinal, moduladores de expressão gênica, indutores de apoptose, inibidores da angiogênese, imunoterapias, moléculas acopladas a toxinas, e muitos outros ainda em desenvolvimento. A maior parte destas terapias moleculares é composta por moléculas pequenas, desenvolvidas para alvos intracelulares, ou anticorpos monoclonais, normalmente com alvos extracelulares ou na superfície celular.

Ao contrário do desevolvimento empírico da quimioterapia clássica, o desenvolvimento de terapias moleculares requer primeiro que um alvo seja identificado. Idealmente, a molécula em questão deve ter um papel relevante no crescimento e na sobrevivência das células tumorais. Isso é identificado de diversas maneiras, como a análise comparativa das proteínas produzidas pelas células tumorais e normais¹, pela identificação de proteínas mutantes² ou das anormalidades cromossômicas nas células neoplásicas³, por exemplo.

Hormonioterapia

Embora as terapias hormonais sejam antigas, e antecedam a própria criação do termo, suas características sugerem que também devam ser classificadas como terapias moleculares. Elas reduzem ou suspendem o crescimento das células hormônio sensíveis. Estas medicações são aprovadas para o uso em pacientes com cânceres de mama e próstata. Alguns exemplos de drogas com alvo hormonal aprovadas para uso no tratamento do câncer de mama são o tamoxifeno, fulvestranto, letrozol, exemestano e anastrozol. O tamoxifeno bloqueia o receptor de estrogênio nas células neoplásicas mamárias, no entanto tem ação estimuladora no útero e nos ossos, sendo então chamado modulador seletivo do receptor de estrógeno. O tamoxifeno é utilizado tanto no tratamento adjuvante como paliativo do câncer de mama4. O fulvestranto inicialmente bloqueia o receptor de estrógeno e o elimina temporariamente. É utilizado no tratamento paliativo do câncer de mama5. O letrozol, o exemestano e o anastrozol são medicações que bloqueiam a aromatase no tecido adiposo, responsável pela produção de estrógeno na mulher pós menopausa. Assim como o tamoxifeno, estas drogas são aprovadas para uso tanto no cenário adjuvante quanto no paliativo.

Anticorpos monoclonais

Os primeiros anticorpos monoclonais (MAB) desenvolvidos nos anos 80 do século passado tinham origem murina, e foram produzidos pela imunização de camundongos com posterior fusão de plasmócitos imunizados com células tumorais, formando hibridomas que a seguir eram clonados e selecionados para produção dos anticorpos com especificidade predefinida7. O problema em utilizar um MAB de origem murina é o alto risco de produção de anticorpos humanos antimurinos (HAMA), limitando bastante o seu uso8,9. No entanto, o desenvolvimento de técnicas de humanização das regiões Fc e Fv dos anticorpos murinos por Winter et al., revolucionaram o campo de terapia molecular com anticorpos10. Assim, mesmo com o uso de múltiplas doses, é mínimo o risco de uma resposta imune contra estes anticorpos, e é possível o uso regular na clínica oncológica. Hoje, técnicas mais modernas produzem anticorpos menores, proteínas de fusão, anticorpos biespecíficos, além de maior agilidade na transição entre testes pré-clínicos laboratoriais para estudos clínicos de fase III¹¹⁻¹⁴.

A nomenclatura dos anticorpos monoclonais depende basicamente da estrutura da qual derivam, conforme mostra o Quadro 1.

Estrutura	Exemplos	
Murinos		
■ Momabe	■ Tositumomabe	
Quiméricos		
■ Ximabe	Rituximabe, cetuximabe	
Humanizados		
 Zumabe 	Trastuzumabe	
Humanos		
 Mumabe 	■ Panitumumabe	

Entre os anticorpos monoclonais, o mabthera (rituxan, Genentech, South San Francisco, CA e IDEC Pharmaceuticals, San Diego, CA) foi o primeiro anticorpo monoclonal aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para uso clínico. Ele é um anticorpo quimérico (murino/humano) IgG1 específico para o CD (cluster denomination) 20, que é um marcador de superfície expresso nos linfócitos B, e atua por citotoxicidade direta anticorpo-dependente e lise celular pela ativação do sistema do complemento¹⁵. Diversos outros anticorpos foram e continuam sendo desenvolvidos e aprovados para o tratamento de praticamente todos os tipos de doenças hematológicas^{16,17}.

Para os tumores sólidos, também estão amplamente disponíveis os anticorpos monoclonais aprovados para prática clínica diária. O campo de maior sucesso tem como alvo a família de receptores ERBB (que inclui o EGFR e o HER-2) e VEGF (vascular endothelial growth factor). Nos pacientes com câncer colorretal e RAS selvagem, os anticorpos anti-EGFR demonstraram aumento em taxas de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global¹⁸⁻²¹. Da mesma forma, estudos em pacientes com câncer de mama localizado ou avançado mostraram impacto terapêutico importante do trastuzumabe, anticorpo monoclonal humanizado que tem o Her-2 como alvo, naquelas pacientes que alta expressão do Her-2²². Além do trastuzumabe, ja estão disponíveis outros MAB com ação no mesmo alvo, como o pertuzumabe e o TDM1^{23,24}.

Uma linha alternativa de tratamento de grande interesse desde os anos 1970 busca o bloqueio da angiogênese. O objetivo é interromper o crescimento de novos vasos e por fim causar a morte do tumor por falta de nutrientes e oxigênio, dado que o suprimento sanguíneo é essencial para o crescimento tumoral. Algumas terapias moleculares que bloqueiam a angiogênese têm ação no VEGF, proteína sinalizadora que estimula a vasculogênese e angiogênese. Um dos anticorpos a atuar no VEGF é o bevacizumabe, anticorpo monoclonal humanizado que tem como alvo todas as variantes do VEGF-A circulante. Foi o primeiro agente antiangiogênese aprovado para uso clínico. Hoje, é utilizado no tratamento do câncer colorretal avançado, no câncer de pulmão avançado, glioblastoma e para câncer renal.

O campo e a maior expansão no uso de MAB na oncologia atualmente é a imunoterapia. O objetivo final é
estimular o sistema imune de forma que passe a reconhecer a atuar contra as células malignas. Um exemplo aprovado para uso clínico recentemente é o anticorpo anti-CTLA4 chamado ipilimumabe, utilizado no tratamento
de melanoma avançado. Este é um anticorpo monoclonal que tem por ação ativar o sistema imune pelo bloqueio do CTLA4, receptor que tem função inibitória na
ativação da imunidade. O sucesso inicial do ipilimumabe levou ao grande interesse na área da imuno-oncologia, e hoje além do CTLA-4 outros moduladores de resposta imuno são alvos de tratamento. Por exemplo, dois
novos anticorpos contra o receptor PD-1 (programmed
cell death-1) foram recentemente aprovados para uso clí-

nico nos Estados Unidos, mostrando resultados muito sólidos contra melanoma e neoplasias de pulmão.

A conjugação de anticorpos monoclonais com isótopos radioativos é também uma estratégia interessante. Em fevereiro de 2002, o FDA aprovou o ibritumomab tiuxetan (Zevalin, IDEC Pharmaceuticals, San Diego, CA) para pacientes com diagnóstico de linfoma não Hodgkin de baixo grau que não responderam à quimioterapia padrão ou a Mabthera® com agente único. Esta droga é um anticorpo murino anti-CD20 conjugado com yttrium-90 emissor de partículas beta. Em pacientes refratários a Mabthera®, a anticorpo conjugado produziu respostas objetivas em 46% dos casos²⁵.

Inibidores de tirosina quinase

Seria impossível discorrer em um único capítulo sobre todos os possíveis alvos e as terapias moleculares já identificados ou em fase de pesquisa. No entanto, trata--se de uma área de grande esperança para a oncologia, pois representa o desenvolvimento racional de terapias oncológicas em essência. Desde que se identifique um alvo, é praticamente certo que será possível se desenvolver uma terapia específica. Um dos alvos mais atrativos para a terapia molecular no tratamento do câncer é a família de receptores ligados a tirosinas quinases26. Apesar de disponíveis alguns agentes bastante úteis clinicamente, nem todos os compostos testados são bem-sucedidos devido à redundância das vias de transdução de sinal e complexidades. Assim, em muitos casos, apesar de haver uma mutação ativadora identificada, ela nem sempre é a única responsável pelo comportamento maligno da célula tumoral.

A via de transdução de sinal do EGFR está desregulada em diversos tumores como câncer de mama, glioblastoma e câncer de pulmão²⁷. Esta ativação pode ser resultado da hiperexpressão do receptor, de uma mutação ativadora ou de múltiplas cópias do gene. Em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, principalmente adenocarcinomas, 10 a 15% possuem uma mutação ativadora do EGFR. Para eles, estão disponíveis medicações inibidoras de tirosina quinase que se mostraram benéficas quando comparadas à quimioterapia – afatinibe, gefitinibe e erlotinibe²⁸. Nas pacientes com câncer de mama Her-2 positivo, também esta disponível uma droga que tem ação inibidora de tirosina quinase, porém com afinidade pelo EGFR e também pelo Her-2, então nominada duplo inibidor de tirosina quinase. O lapatinibe está aprovado para uso em mulheres com câncer de mama avançado²⁹. Outro inibidor de tirosina quinase aprovado pelo FDA para tratamento do câncer colorretal avançado, porém ainda não disponível no Brasil, é o regorafenibe, um inibidor de multiquinases. Esta medicação inibe as quinases envolvidas com as funções celulares e os processos patológicos, incluindo as vias: RET, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, KIT, PDGFR-alfa, PDGFR-beta, FGFR1, FGFR2, TIE2, DDR2, Trk2A, Eph2A, RAF-1, BRAF, BRAFV600E, SAPK2, PTK5 e a via do Abl. Por esse motivo, também parece ter um papel no tratamento dos tumores gastrintestinais (GIST).

Limitações da terapia molecular

Na teoria, a terapia molecular parece perfeita para o tratamento das neoplasias malignas, no entanto, ainda existem limitações. A primeira é que as células cancerosas tendem a desenvolver resistência a estas drogas, seja pelo acúmulo de mutações até o ponto em que o tratamento não mais atua adequadamente, ou pela ativação de uma nova via de sinalização que permita o crescimento e a proliferação do tumor independentemente da via inicial inibida pela atuação do tratamento. Os inibidores de tirosina quinase demonstraram claramente que os tumores tendem a ter vias redudantes de ativação, e é raro o tumor em que uma única droga consegue bloquer completamente a doença. Desta forma, é provável que se tenha que usar esta forma de tratamento em combinações com outras drogas moleculares ou mesmo com quimioterapia convencional.

Em relação aos efeitos colaterais, se espera que a terapia molecular tenha menos efeitos adversos quando comparada à quimioterapia. Na maior parte das vezes isso é verdadeiro, no entanto, algumas medicações podem ter efeitos colaterais bem importantes levando ao prejuízo na qualidade de vida do paciente. Os efeitos adversos variam de acordo com o alvo das medicações e podem variar desde astenia e rash cutâneo a reações autoimune, diarreia, dificuldade para cicatrização de feridas, mucosite e perfuração intestinal.

Considerações finais

O desenvolvimento da terapia molecular é uma evolução natural do desenvolvimento de terapias antineoplásicas. Representa a substituição do desenvolvimento empírico pelo uso racional das informações acumuladas em décadas de estudo. A disponibilidade de drogas moleculares tem crescido exponencialmente, e é possível notar uma grande mudança na história natural de algumas doenças, como no tratamento dos GIST, do câncer de pulmão, câncer de mama e do melanoma. Recentemente estudos mostraram resultados altamente promissores com drogas que estimulam a atuação do sistema imune, e nesse sentido provavelmente surgirão importantes mudanças terapêuticas no futuro próximo. Se retornasse à vida, certamente Paul Ehrlich ficaria feliz.

Referências bibliográficas

- Merlino GT, Xu YH, Ishii S, Clark AJ, Semba K, Toyoshima K, et al. Amplification and enhanced expression of the epidermal growth factor receptor gene in A431 human carcinoma cells. Science. 1984;224(4647):417-9.
- Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature. 2002;417(6892):949-54.
- Roche-Lestienne C, Preudhomme C. Mutations in the ABL kinase domain preexist the onset of imatinib treatment. Semin Hematol. 2003;40(2 Suppl 2):80-2.
- Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. N Engl J Med. 1988;319(26):1681-92.

- Robertson JF, Lindemann JP, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, Dewar J, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. Breast Cancer Res Treat. 2012;136(2):503-11.
- Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. N Engl J Med. 2003;348(24):2431-42.
- Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature. 1975;256(5517):495-7.
- Shawler DL, Bartholomew RM, Smith LM, Dillman RO. Human immune response to multiple injections of murine monoclonal IgG. J Immunol. 1985;135(2):1530-5.
- Pillay V, Gan HK, Scott AM. Antibodies in oncology. N Biotechnol. 2011;28(5):518-29.
- Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G. Reshaping human antibodies for therapy. Nature. 1988;332(6162):323-7.
- Weiner LM, Surana R, Wang S. Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2010;10(5):317-27.
- Chan AC, Carter PJ. Therapeutic antibodies for autoimmunity and inflammation, Nat Rev Immunol, 2010;10(5):301-16.
- Deckert PM. Current constructs and targets in clinical development for antibodybased cancer therapy. Curr Drug Targets. 2009;10(2):158-75.
- Nelson AL, Dhimolea E, Reichert JM. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. Nat Rev Drug Discov. 2010;9(10):767-74.
- Wood AM. Rituximab: an innovative therapy for non-Hodgkin's lymphoma. Am J Health Syst Pharm. 2001;58(3):215-29; quiz 30-2.
- Bross PF, Beitz J, Chen G, Chen XH, Duffy E, Kieffer L, et al. Approval summary: gemtuzumab ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia. Clin Cancer Res. 2001;7(6):1490-6.
- Keating MJ, Flinn I, Jain V, Binet JL, Hillmen P, Byrd J, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. Blood. 2002;99(10):3554-61.

- Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009;360(14):1408-17.
- Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wildtype KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26(10):1626-34.
- Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med. 2008;359(17):1757-65.
- Lievre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. J Clin Oncol. 2008;26(3):374-9.
- Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. N Engl J Med. 2007;357(1):39-51.
- Capelan M, Pugliano L, De Azambuja E, Bozovic I, Saini KS, Sotiriou C, et al. Pertuzumab: new hope for patients with HER2-positive breast cancer. Ann Oncol. 2013;24(2):273-82.
- Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012;367(19):1783-91.
- Witzig TE. Radioimmunotherapy for patients with relapsed B-cell non-Hodgkin lymphoma. Cancer Chemother Pharmacol. 2001;48(Suppl 1):S91-5.
- Roskoski R, Jr. A historical overview of protein kinases and their targeted small molecule inhibitors. Pharmacol Res. 2015;100:1-23.
- Siegelin MD, Borczuk AC. Epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma. Lab Invest. 2014;94(2):129-37.
- Cataldo VD, Gibbons DL, Perez-Soler R, Quintas-Cardama A. Treatment of nonsmall-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib. N Engl J Med. 2011;364(10):947-55.
- Untch M, Luck HJ. Lapatinib Member of a New Generation of ErbB-Targeting Drugs. Breast Care (Basel). 2010;5(s1):8-12.

9

Hormonioterapia do Câncer de Mama

Max Senna Mano Rudinei Linck

SUMÁRIO

Introdução, 452

Câncer de mama inicial, 453

Pré-menopausa, 453

Pós-menopausa, 453

Papel dos bifosfonatos, 454

Câncer de mama avançado, 454

Considerações finais, 455

Referências bibliográficas, 456

Introdução

Na oncologia, o câncer de mama (CM) é uma doença peculiar, especialmente pela frequente expressão de receptores hormonais (RH) nas células tumorais. A avaliação da expressão de RH pode ser realizada por métodos laboratoriais relativamente simples e amplamente disponíveis, como a imuno-histoquímica (IHQ). Os resultados possibilitam auxiliar no diagnóstico (p. ex., quando este é reavaliado a partir de uma biópsia de uma lesão extramamária) e principalmente na avaliação prognóstica (já que o risco de recorrência e óbito é maior em tumores que não expressam RH [RH-] e a expressão de RH prediz resposta às várias modalidades de terapia endócrina).

A propósito, terapia endócrina (TE) é o termo preferido para definir este tipo de tratamento, visto que hormonioterapia sugere administração de hormônios, e a TE é justamente o oposto, um tratamento anti-hormonal. Tamanha é a importância da correta mensuração da expressão de RH no tumor, que este exercício ocupa boa parte da avaliação inicial do oncologista. Na prática do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo da FMUSP, é frequente a solicitação de uma segunda opinião de patologia, pois erros nesta etapa podem ter um profundo impacto negativo no prognóstico do paciente, por induzir escolha de tratamentos equivocados.

Com o rápido progresso na área da biologia molecular, a classificação do CM vem sofrendo vários melhoramentos. No momento da redação deste artigo, o CM está classificado – com base na IHQ – em quatro subtipos bastante distintos em termos de comportamento biológico, prognóstico e tratamento: RH positivos (RH+)/Her2 negativo (Her2-); RH+/Her2 positivo (Her2+); RH-/Her2+ e RH-/Her2-. A expressão de RH no tumor prediz resposta à TE, que varia em função da intensidade da expressão de RH (podendo marcar de 0 a 100% das células tumorais na IHQ), da expressão ou não de Her2 (tumores Her2+ tendem a ser menos sensíveis à TE), entre outros fatores. Tumores com RH- (em geral, definidos quando menos de 1% das células marcam na IHQ) não respondem à TE. Tumores com fraca expressão (p. ex., entre 1 e 50%) tendem a apresentar menor resposta e são mais dependentes da quimioterapia para o melhor resultado do tratamento.

Existem vários agentes e métodos não medicamentosos para administração de TE. Os agentes medicamentosos estão listados no Quadro 1.

Para a escolha do tratamento ideal, é fundamental que se defina inicialmente o status hormonal da paciente (pré, peri ou pós-menopausa), visto que algumas clas-

Quadro 1. Diferentes o	pções de	terapias	endócrinas	de acordo
com o status hormonal da	paciente			

Pós-menopausa	Pré-menopausa
Inibidor de aromatase (letrozol, anastrozol e exemestano)	Modulador seletivo de receptor de estrógeno (SERM [tamoxifeno, toremifeno])
Modulador seletivo de receptor de estrógeno (SERM [tamoxifeno, toremifeno])	Castração Agonistas de LHRH (leuprolida, goserrelina, triptorrelina) Ooforectomia cirúrgica Radioablação ovariana
Supressor seletivo de receptor de estrógeno (fulvestranto)	Inibidor de aromatase + castração
Outros: progestágenos, androgênios e altas doses de estrogênios	Fulvestranto + castração
	Outros: progestágenos, androgênios e estrogênios

ses de drogas, como os inibidores de aromatase (IA) e possivelmente o fulvestranto, foram desenvolvidas para ambiente de baixa produção estrogênica. Na situação em que tais drogas precisem ser empregadas na pré-menopausa, é necessária a associação de um método de castração (medicamentosa com análogos do LHRH, ooforectomia cirúrgica ou actínica).

Deve-se também salientar que o melhor entendimento da biologia molecular do câncer tem levado ao desenvolvimento de medicações inovadoras e conhecidas de maneira empírica como terapias-alvo. No momento da redação deste artigo, duas delas, ambas de administração oral, haviam sido introduzidas em pacientes com CM metastático: o everolimo, um inibidor da mTOR (para uso combinado ao exemestano após falha de um IA não-esteroidal)1 e o palbociclibe, um inibidor de CDK4 e CDK6 (combinado ao letrozol em primeira linha ou combinado ao fulvestranto em pacientes com falha à TE prévia)23. Esses dois medicamentos mostraram grande impacto no aumento do tempo de controle da doença metastática, colaborando para melhora da qualidade de vida. No entanto, fica evidente também um certo aumento nos efeitos colaterais do tratamento, assim como do custo. Apesar disso, a tendência é que cada vez mais tais tratamentos façam parte do arsenal terapêutico. Tanto o everolimo quanto o palbociclibe parecem ao menos em parte combater um antigo problema – o rápido desenvolvimento de resistência tumoral à TE resultando em falha precoce do tratamento1-3.

Outro conceito importante para o estabelecimento da TE do CM é o estadiamento da doença. Para fins de terapêutica, é costume separar o tratamento em paliativo (para doença avançada e em geral considerada incurável – p. ex., doença metastática ou localmente avançada e inoperável) ou adjuvante (doença operável e potencialmente curável).

Câncer de mama inicial

Neste contexto, a TE é chamada adjuvante, e até o momento da redação deste texto, ainda não havia dados sobre o papel das terapias-alvo citadas neste contexto. De maneira geral – em pacientes que não precisam de quimioterapia adjuvante –, a TE é iniciada poucas semanas após o tratamento cirúrgico, concomitante ou sequencialmente à radioterapia. Já em pacientes que precisaram receber quimioterapia adjuvante, é iniciada após o término da quimioterapia (pois um estudo sugere interação negativa entre estes tratamentos quando administrados concomitantemente)⁴.

Pré-menopausa

Pacientes na pré-menopausa tradicionalmente recebiam tamoxifeno oral por 5 anos⁵, mas dados recentes provocaram significativa alteração desta prática. Dois importantes estudos (ATLAS e aTTOM), incluindo mais de 7 mil pacientes cada, mostraram de maneira inquestionável que 10 anos de uso de tamoxifeno são superiores a 5 anos, com ganhos em redução de recidivas em 10 anos (RR 0,75, 95% IC 0,62-0,90 e RR 0,85, 95% IC 0,76-0,95, respectivamente) e mortalidade por câncer de mama (RR 0,71, 95% IC 0,58-0,88 e RR 0,77, 95% IC 0,64-0,92, respectivamente). A extensão do uso de tamoxifeno a 10 anos resultou no aumento do número de casos de câncer de endométrio e eventos tromboembólicos, mas redução no número de eventos coronarianos^{6,7}. Apesar de esta ser a população ideal para o emprego dessa estratégia, ambos os estudos estavam sub-representados em pacientes pré--menopausadas, mas a extrapolação dos dados para esta população vem sendo amplamente aceita pela comunidade científica. Esses dados de TE estendida são compatíveis com estudos anteriores na população de mulheres menopausadas, nos quais a extensão do tratamento com IA até 10 anos (após 5 anos de tamoxifeno) também teve impacto favorável nos desfechos8.

Outro dado recente, que deve ser levado em conta, diz respeito ao papel da supressão ovariana - rigorosamente avaliado em dois estudos internacionais recentes (TEXT e SOFT). Brevemente, a adição da supressão ovariana (com agonista LHRH) resultou em benefício substancial em redução da recorrência em algumas populações específicas de maior risco (p. ex., aquelas que necessitaram de quimioterapia adjuvante, e especialmente as muito jovens - ganho absoluto de 15% após seguimento médio de 5,6 anos)9,10. Nos dois estudos, os bracos associando exemestano ao LHRH tiveram desfechos ligeiramente melhores que com o tamoxifeno – contrariando dados de um estudo prévio no qual o anastrozol não foi superior ao tamoxifeno11. Até então, os dados estão imaturos para avaliação de impacto na mortalidade. Deve-se também salientar que a supressão ovariana nestas pacientes vem associada ao custo alto em termos de efeitos adversos devido, no geral, ao hipoestrogenismo e que devem ser cuidadosamente discutidos com as pacientes. Tumores iniciais em pacientes mais idosas e que não necessitaram de quimioterapia adjuvante não pareceram se beneficiar da adição de supressão ovariana, pois tiveram excelente desfecho com tamoxifeno somente (sobrevida livre de doença maior que 95%)9,10.

Pós-menopausa

Em pacientes menopausadas, os IA são ligeiramente superiores ao tamoxifeno as custas de mais efeitos adversos perturbadores da qualidade de vida (musculoesqueléticos e libido), mas menor risco de eventos tromboembólicos e câncer de endométrio¹².

Para pacientes que receberam 5 anos de tamoxifeno há beneficio em se estender o tratamento até 10 anos, seja com o próprio tamoxifeno^{6,7} ou, preferencialmente, com um IA (válido também para pacientes que se tornaram definitivamente menopausadas durante o tratamento com tamoxifeno)⁸. Isto é, claro, desde que o risco de recidiva tardia justifique esta decisão. Em pacientes que receberam um IA durante os primeiros 5 anos de tratamento, não há dados no momento para justificar a extensão do tratamento além desse período, embora se aceite que seja feito de maneira empírica em casos selecionados e com a paciente devidamente informada¹³.

Com relação à duração ideal do tratamento, os diagramas de tratamento sugeridos pelo autor estão ilustrados na Figura 1.

Papel dos bifosfonatos

Até recentemente, os bifosfonatos eram empregados com o intuito de prevenção de perda de massa óssea em pacientes tratadas com IA ou pré-menopausadas recebendo supressão ovariana^{14,15}. Mais recentemente, uma série de estudos finalmente confirmou as suspeitas de que estas drogas também têm um pequeno impacto na redução do risco de recorrência¹⁶. Para este intuito, os agentes com papel mais bem documentado são o ácido zoledrônico (podendo ser utilizado semestralmente na dose de 4 mg, IV) e o clodronato oral (na dose de 1.600 mg, diário). Quando a ideia for somente a proteção do esqueleto, outros agentes podem ser considerados, incluindo o denosumab (inibidor de RANKL) que se mostrou eficaz, inclusive, na redução do risco de fraturas em mulheres utilizando IA adjuvante¹⁷.

Em geral, estão recomendados os bifosfonatos nas situações ilustradas na Figura 2.

Câncer de mama avançado

Por definição, o CM avançado (metastático ou localmente avançado inoperável) é considerado uma doença incurável, porém de longa sobrevida – especialmente no caso da doença RH+. Os objetivos do tratamento incluem

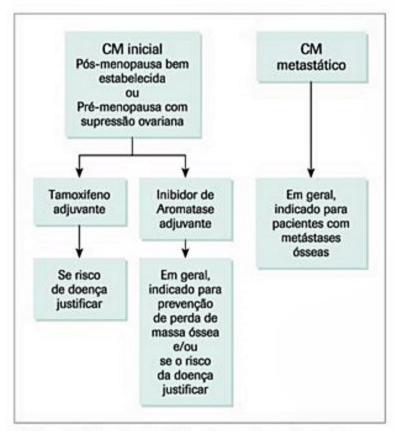


Figura 2. Indicações de bifosfonatos em câncer de mama.

tanto a manutenção da qualidade de vida quanto o prolongamento da sobrevida.

Como regra geral, os pacientes RH+ são tratados primariamente com TE e mantido pelo tempo que o tratamento continuar sendo eficaz. Essa regra se aplica à maioria dos pacientes – salvo situações excepcionais de doença muito agressiva ou sintomática, quando o emprego de quimioterapia primária possa ser mais apropriado^{18,19}.

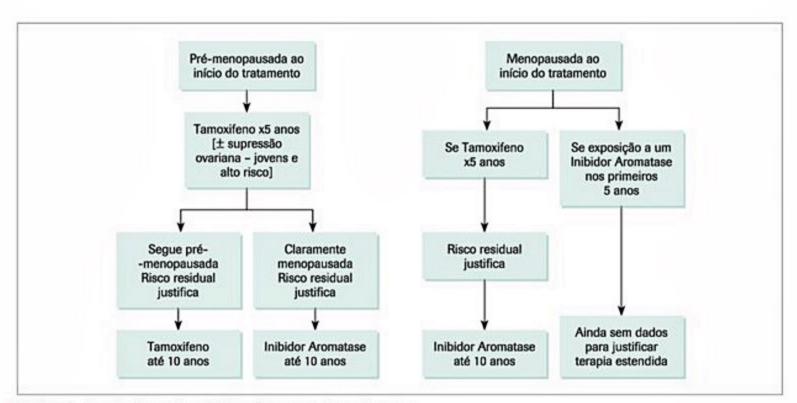


Figura 1. Duração da terapia endócrina adjuvante no câncer de mama.

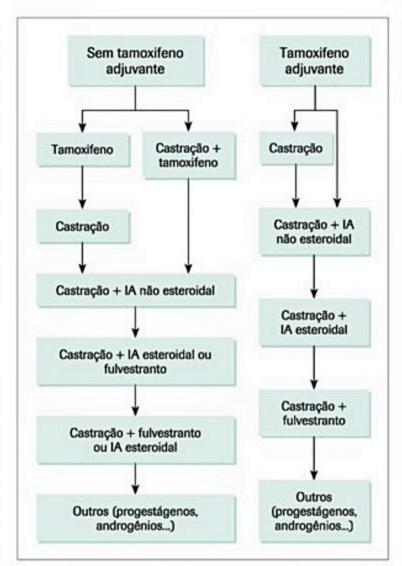
Geralmente, utilizam-se linhas sucessivas de TE (Quadro 1), por vezes, se disponível, associada a uma terapia-alvo (Figuras 3 e 4). No entanto, deve-se salientar que a cada exposição a um agente de TE, o tumor vai se tornando mais resistente à terapia, de forma que verdadeiras respostas após a terceira linha de TE são eventos incomuns. A introdução das terapias-alvo está conseguindo melhorar um pouco este cenário^{1,3}.

Em primeira linha, os IA são superiores ao tamoxifeno para mulheres menopausadas²⁰⁻²² (Tabela 1). A partir da segunda linha, os agentes parecem ter eficácia comparável^{23,24}.

O tratamento das mulheres pré-menopausadas e das menopausadas com CM avançado é muito semelhante, com a particularidade que, na pré-menopausa, a castração tem um papel central e costuma ser um elemento de introdução precoce ao tratamento^{5,12}.

Considerações finais

A possibilidade de administração de uma TE efetiva diferencia o CM dos outros tumores sólidos, sendo em parte responsável pelo melhor prognóstico. No entanto, esse tratamento só está disponível para os 70 a 80% dos pacientes cujos tumores expressam RH. A maior parte dos avanços na área virá da introdução de novas terapias-alvo para uso combinado à TE, em vez de novos agentes de TE – e o cenário está de fato mudando rapidamente. Nesta população de pacientes com tumores potencialmente sensíveis à TE, o papel da quimioterapia continuará diminuindo, ou ao menos jogado para cada vez mais tarde, no caso da doença avançada.



■ Figura 3. Terapia endócrina em câncer de mama avançado na pré--menopausa. IA: inibidor de aromatase.

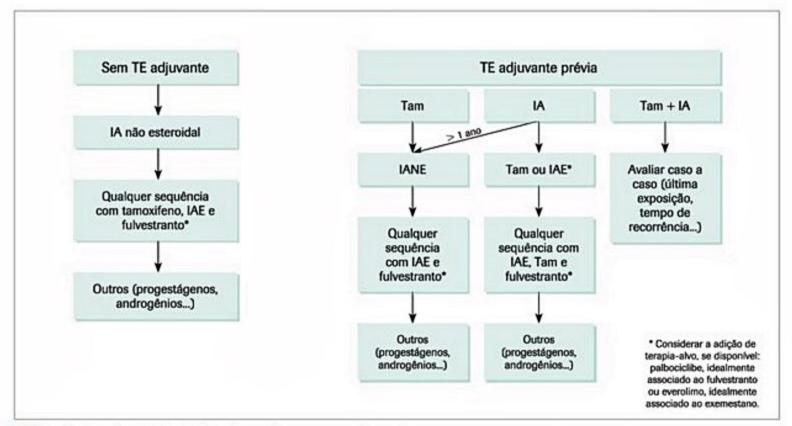


Figura 4. Terapia endócrina (TE) em câncer de mama avançado na pós-menopausa.

Tam: tamoxifeno; IA: inibidor de aromatase; IAE: inibidor de aromatase esteroidal; IANE: inibidor de aromatase não esteroidal.

Tabela 1. Atividade antitumoral em tratamento de primeira linha no câncer de mama metastático em mulheres pós-menopausa Referências Inibidor de Benefício clínico (%) Tempo mediano para Número de pacientes Taxa de resposta aromatase objetiva (%) a progressão (meses) Bonnettere et al.** Anastrozol 1.021 29 vs. 27,1 57,1 vs. 52 10,7 vs. 6,4° Mouridsen et al. 907 Letrozol 32 vs. 21 50 vs. 38 9,4 vs. 6 p = 0.0001Paridaens et al. Exemestano 382 43 vs. 29 71 vs. 66 9,9 vs. 5,8 p = 0.029* População de receptores de estrógeno positivo. ** Análise combinada de dois estudos clínicos.

Referências bibliográficas

- Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012;366:520-9.
- Finn RS, et al. Preliminary results of a randomized phase 2 study of Pd 0332991, a cyclin-dependent kinase 4 / 6 inhibitor, in combination with letrozole for firstline treatment of patients with postmenopausal, Er-positive, hEr2-negative advanced breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symp. 2011.2, Abstract P1-17-05
- Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in hormonereceptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2015;373:209-19.
- Hutchins LF, Green SJ, Ravdin PM, Lew D, Martino S, Abeloff M, et al. Randomized, controlled trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil with and without tamoxifen for high-risk, node-negative breast cancer: Treatment results of intergroup protocol INT-010. J Clin Oncol. 2005;23:8313-21.
- Kievit W, Bolster MJ, van der Wilt GJ, Bult P, Thunnissen FB, Meijer J, et al. Costeffectiveness of new guidelines for adjuvant systemic therapy for patients with
 primary breast cancer. Ann Oncol. 2005;16:1874-81.
- Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al.; Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet. 2013;381:805-16.
- Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ, Perry P, Earl HM, et al. aTTom: Longterm effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. J Clin Oncol. 2013;31.
- Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med. 2003;349:1793-802.
- Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, et al. TEXT and SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2014;371:107-18.
- Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, et al. SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2015;372:436-46.
- Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S, Menzel C, et al. ABCSG-12 Trial Investigators, Marth C. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2009;360:(7):679-91. Erratum in: N Engl J Med. 2009;360(22):2379.
- Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. J Clin Oncol. 2010;28:509-18.

- Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol. 2010;28:3784-96.
- Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, Llombart A, Davidson N, Neven P, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): Final 60-month results. Ann Oncol. 2013;24:398-405.
- Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Kainberger F, Kässmann H, Piswanger-Sölkner JC, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG). Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bonemineral density substudy. Lancet Oncol. 2008;9:840-9.
- Coleman R, et al. Abstract S4-07: Effects of bisphosphonate treatment on recurrence and cause-specific mortality in women with early breast cancer: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials: Cancer Res. 2013;73:54

 07–S4-07.
- Gnant M, Pfeiler G, Dubsky PC, Hubalek M, Greil R, Jakesz R, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer: Results from 3,425 postmenopausal patients of the ABCSG-18 trial. J Clin Oncol. 2015;33(Suppl; abstr 504).
- Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol. 2014;25:1871-88.
- 19. Pugsley R. Breast cancer. Br J Gen Pract. 1991;41:440.
- Vergote I, Bonneterre J, Thürlimann B, Robertson J, Krzakowski M, Mauriac L, et al. Randomised study of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women. Eur J Cancer. 2000;36(Suppl 4):S84-S85.
- Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: Analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol. 2003;21:2101-9.
- Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, et al. Phase III
 study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of
 metastatic breast cancer in postmenopausal women: The European Organisation
 for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. J Clin
 Oncol. 2008;26:4883-90.
- Robertson JFR, Osborne CK, Howell A, Jones SE, Mauriac L, Ellis M, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: A prospective combined analysis of two multicenter trials. Cancer. 2003;98:229-38.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer (version 3.2015).
 (2015). Disponível em: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf [Acessado em 13 mar 2015].

Hormonioterapia em Câncer de Próstata

10

Carlos Dzik

SUMÁRIO

Tratamento hormonal inicial, 457

Castração cirúrgica, 457

Castração química, 458

Papel dos antiandrogênios no tratamento inicial, 459

Bloqueio androgênico combinado, 459

Tratamento hormonal na falha terapêutica da castração, 459

Câncer de próstata resistente à castração, 459

Efeitos colaterais da hormonioterapia e manejo, 460

Fogachos, 460

Perda de libido e impotência, 461

Osteopenia e osteoporose, 461

Eventos cardiovasculares, 461

Depressão psíquica, 461

Alterações metabólicas, 461

Referências bibliográficas, 461

Tratamento hormonal inicial

O adenocarcinoma é a neoplasia maligna mais frequente da próstata e trata-se de um tumor hormôniosensível por excelência. O tratamento hormonal constitui a pedra angular na terapêutica desta doença, quando apresenta já sinais de alto risco, mesmo quando localizada e mais ainda quando se apresenta como doença metastática.

Como mostra a Figura 1, na fisiologia endócrina responsável pela síntese de androgênios, participam hipotálamo/hipófise, glândulas adrenais e testículos, de tal maneira que ao final da via metabólica que se inicia com a produção das moléculas de GnRH e ACTH pelo eixo hipotálamo/hipófise, as glândulas adrenais e os testículos serão responsáveis pela produção de androgênios e testosterona, respectivamente. Estes hormônios respondem por uma série de efeitos endocrinológicos de grande impacto na fisiologia masculina, entre eles inclui-se o funcionamento normal da glândula prostática, assim como a proliferação das células prostáticas malignas nos pacientes com câncer de próstata (CaP).

Desde os trabalhos de Huggins¹, o tratamento do câncer de próstata metastático consiste na retirada da testosterona circulante, na medida em que a célula tumoral prostática seja acionada pela ligação de androgênios com receptores intracitoplasmáticos. Estes, por sua vez, ao receberem os ligantes, formam dímeros e entram dentro do núcleo, onde se ligam a genes que serão responsáveis pela proliferação celular. Este mecanismo ocorre tanto na célula normal como na célula tumoral. O tratamento de retirada da testosterona pode ser feito de forma cirúrgica ou química.

Castração cirúrgica

Orquiectomia

Por serem os testículos responsáveis por 90% da produção da testosterona no homem, a orquiectomia é um dos principais tratamentos da doença metastática, visto que a medida inicial é diminuir os níveis séricos desse hormônio, e rapidamente. A castração cirúrgica, com a realização da orquiectomia bilateral, foi descrita como

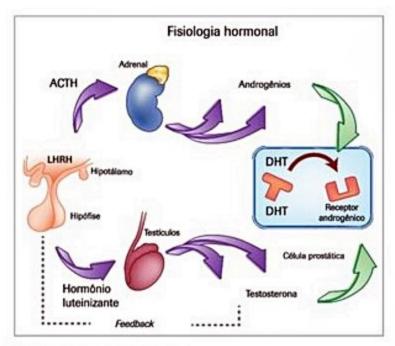


Figura 1. Fisiologia hormonal.

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; LHRH: hormônio liberador do hormônio luteinizante (também referido como GnRH no teto como hormônio liberador de gonadotrofina); DHT: diidrotestosterona.

tratamento no CaP por Charles Huggins, que demonstrou que tanto a orquiectomia quanto os estrógenos podiam induzir importante remissão em pacientes com CaP avançado e que marcadores séricos poderiam ser utilizados para monitorar essa resposta¹. É um procedimento relativamente simples e custo-efetivo, com mínimo risco cirúrgico. Após a cirurgia, o nível sérico de testosterona cai rapidamente (< 12 horas) a níveis de castração (< 15 ng/dL ou 0,5 nmol/L), com concomitante melhora dos sintomas causados pela doença. A orquiectomia como terapia de deprivação androgênica (TDA) inicial foi largamente substituída pela castração química, por drogas chamadas agonistas ou análogos do GnRH, especialmente pelo impacto psicológico causado muitas vezes pela retirada cirúrgica dos testículos.

Em um estudo com 159 homens com CaP metastático, eram fornecidas informações em relação ao custo, benefícios e riscos tanto da orquiectomia quanto da terapia com agonista do GnRH mensal. Somente 22% optaram pela orquiectomia². A orquiectomia ainda permanece como alternativa extremamente útil para pacientes com necessidade de diminuição imediata de testosterona (como os que apresentam compressão epidural da coluna) ou quando há problemas com adesão à terapia medicamentosa ou custo para mantê-la. Em muitos países, incluindo o Brasil, a orquiectomia bilateral ainda é muito utilizada como TDA inicial padrão para CaP metastático.

Castração química

Agonistas de GnRH

A castração química foi inicialmente descrita em 1982 com o uso de análogos do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH) e os primeiros resultados como tratamento do CaP em 1984³. Nos pacientes com CaP metastático, os análogos de GnRH são utilizados para prover ablação androgênica pela supressão das gonadotrofinas pela hipófise, é atualmente nos EUA o método de TDA mais usado. Análogos de GnRH sintéticos possuem maior afinidade pelos receptores e menor suscetibilidade à degradação enzimática (que naturalmente ocorre com as moléculas de GnRH), além de serem sem vezes mais potentes⁴.

Os análogos de GnRH funcionam como agonistas e se ligam aos receptores de GnRH das células pituitárias produtoras de gonadotrofina, liberando inicialmente LH e FSH. Essa liberação promove aumento subsequente da produção de testosterona pelas células de Leydig do testículo⁵. O aumento temporário dos níveis de androgênios, causado por essa atividade agonista inicial, pode desencadear um *flare* tumoral, podendo levar à piora dos sintomas ou a complicações decorrentes da ativação tumoral. Assim, o uso concomitante de antiandrogênicos nesse período é formalmente indicado justamente para que este *flare* não aconteça.

A estimulação permanente e não fisiológica do análogo de GnRH causa a interrupção dos mecanismos de feedback hormonal endógenos. Após uma semana de terapia, receptores do GnRH sofrem down-regulation, causando declínio na resposta e na atividade hipofisária, tendo como consequência a redução dos níveis de LH. A queda do LH sérico diminui a produção de testosterona a níveis de castração em três a quatro semanas após o início do tratamento⁵. No entanto, a continuação do tratamento é necessária para assegurar a manutenção desses níveis.

O primeiro análogo de GnRH estudado no CaP foi a leuprolida. Neste estudo randomizado de fase III, a leuprolida na dose diária de 1 mg, subcutâneo, foi comparada ao dietilestilbestrol (DES) na dose diária de 3 mg, via oral, em 199 pacientes com CaP virgens de tratamento. Os resultados de eficácia, baseados na diminuição de testosterona sérica e fosfatase ácida, foram semelhantes nos dois grupos. Nos pacientes com DES, a ocorrência de ginecomastia, náuseas e vômitos, edema e tromboembolismo foram mais proeminentes, enquanto no grupo com leuprolida, fogachos foi o efeito adverso mais relatado. A resposta objetiva (completa, parcial ou estável) e a taxa de sobrevida em um ano também foram estatisticamente semelhantes nos dois grupos.

A goserelina, outro análogo muito utilizado, foi avaliada no tratamento do CaP em estudo fase III que a comparava com a orquiectomia⁷. No estudo, o grupo em que os pacientes com CaP metastático fizeram uso de goserelina apresentou resultados similares de resposta objetiva em relação ao grupo da orquiectomia (82 versus 77%). O tempo mediano para falha de tratamento (52 versus 53 semanas) e a sobrevida mediana (119 versus 136 semanas) também foram estatisticamente semelhantes.

A castração química, com análogos do GnRH, quando comparada à castração cirúrgica, oferece a possibilidade de reversão dos sintomas de hipogonadismo com a cessação da terapia e melhor tolerância psicológica.

Os agonistas do GnRH foram comparados à orquiectomia em diversos estudos clínicos randomizados. Uma metanálise com 10 desses estudos, envolvendo 1.908 pacientes, encontrou equivalência entre estes tratamentos em relação à sobrevida global, aos desfechos relacionados à progressão e ao tempo para falha de tratamento⁸. Uma metanálise ainda comparou a eficácia entre os agonistas de GnRH avaliados (leuprolida, goserelina e buserelina), não comparados diretamente em qualquer outro estudo clínico, e não achou evidência de diferença entre eles, seja em eficácia ou toxicidade.

Antagonistas de GnRH

O degarelix é um componente sinteticamente modificado, com atividade antagonista ao GnRH⁹ e o uso no tratamento do CaP foi aprovado em 2008 pelo Foods and Drugs Administration (FDA).

Os efeitos terapêuticos dos antagonistas de GnRH se baseiam no bloqueio dos receptores de GnRH, interrompendo o estímulo à produção de LH e, consequentemente, o estímulo à síntese de androgênios¹⁰. No estudo de fase III, que comparou degarelix com leuprolida, no terceiro dia após a administração inicial do antagonista do GnRH, 92% dos pacientes alcançaram níveis de testosterona sérico compatíveis com castração. Diferentemente dos análogos de GnRH, os antagonistas do GnRH não causam sintomas de *flare* tumoral por não apresentar qualquer atividade agonista inicial. O estudo demonstrou que o degarelix está associado com a redução rápida e sustentada dos níveis séricos de testosterona, PSA, FSH e LH na dose de 240 mg (subcutânea), seguida por uma dose de manutenção mensal de 80 mg, com eficácia comparável à leuprolida^{9,10}.

Os efeitos colaterais mais comuns (> 10%) relatados no estudo com o uso por 12 meses da medicação são os fogachos e a dor no local da injeção.

Estrógenos

Altas doses de estrógenos podem reduzir a testosterona para níveis de castração em uma a duas semanas ao atuar por feedback negativo no eixo hipotálamo/hipófise. Podem também competir com os androgênios pelos receptores de esteroides, exercendo efeito citotóxico nas células tumorais¹¹.

A maioria dos estudos com estrógenos envolveu o DES e foram desenvolvidos e conduzidos entre 1960 e 1975, principalmente pelo grupo VACURG (Veterans Administration Cooperative Urological Research Group). Dois estudos compararam a orquiectomia com diferentes doses de DES e placebo¹². O DES foi tão efetivo quanto a orquiectomia para o CaP metastático, mas associado a aumento nos eventos cardiovasculares, como infarto, acidente vascular encefálico (AVE) e embolia pulmonar. Nesses estudos, homens que receberam placebo tiveram sobrevida semelhante aos que receberam DES devido às altas taxas de morte não relacionadas a câncer no grupo que usou o estrógeno.

Outros estrógenos também foram testados no câncer de próstata, mas sempre com similares efeitos adversos (estado de hipercoagulabilidade e aumento do risco cardiovascular). Por esse perfil de toxicidade, os estrógenos não são as primeiras opções de tratamento hormonal, mesmo com o beneficio de prevenir a perda de massa óssea¹³. O uso na prática clínica, com o tempo, ficou mais restrito a pacientes que já falharam em outras linhas hormonais e, nesta situação, a dose efetiva pode ser tão baixa quanto 1 mg/dia, em associação com dose baixa de warfarina sódica (1 mg/dia)¹⁴.

Papel dos antiandrogênios no tratamento inicial

Os antiandrogênios são compostos que tem afinidade pelo receptor de androgênio (RA) intracitoplasmático e por esta reação impedem a ligação entre os androgênios e estes receptores fazendo com que não ocorra a translocação dos receptores/ligantes do citoplasma para o núcleo, impedindo, desta forma, a proliferação celular e a produção de PSA. Ao contrário do que ocorre na castração, a monoterapia com antiandrogênicos não diminui a produção de LH¹⁵. Assim, os níveis séricos de testosterona estão normais ou aumentados. Os pacientes tratados em

monoterapia com antiandrogênios ainda mantêm algum grau de potência e libido, não observado na castração.

Os antiandrogênios das primeiras gerações têm a principal indicação clínica na prevenção do *flare* tumoral, inicialmente causado pelos agonistas de GnRH (indicado iniciar 10 a 15 dias antes).

No Brasil e em muitos países, os antiandrogênios podem também ser usados no tratamento hormonal de segunda linha, ou seja, imediatamente após a falha da TDA. Esta indicação se justifica porque, mesmo em pacientes com níveis séricos de testosterona compatíveis com castração (< 20 ng/mL), as células tumorais ainda recebem estímulo hormonal para crescimento por androgênios de produção adrenal, mesmo em baixos níveis¹⁶, sobretudo porque na situação de castração ocorre aumento da produção de receptores androgênios fazendo com que a célula tumoral se torne mais ávida à ação androgênica, mesmo que em níveis muito reduzidos. A droga mais utilizada para este fim é a bicalutamida.

Bloqueio androgênico combinado

O bloqueio androgênico combinado (BAC) requer a realização de castração e o uso concomitante de antiandrogênicos. A vantagem teórica é que os agonistas de GnRH diminuem os andrógenos testiculares, enquanto os antiandrogênicos competem com os androgênicos endógenos residuais (produção adrenal ou das células tumorais) pela ligação com o RA. Isso promove o bloqueio máximo da estimulação androgênica às células tumorais de CaP.

Entretanto, o beneficio do BAC em relação à castração isolada é controverso. Inúmeros grandes estudos compararam as terapias, com resultados extremamente variáveis. Os maiores deles, o Intergroup 01056¹⁷ e o Intergroup 00365¹⁸, desenvolvidos pelo mesmo grupo, tiveram resultados conflitantes.

Tratamento hormonal na falha terapêutica da castração

Câncer de próstata resistente à castração

Nos pacientes com doença metastática em tratamento hormonal inicial, que em geral dura de dois a três anos,
quando a maioria dos pacientes novamente manifesta ativação da doença com aumento do PSA e piora dos sintomas por aparecimento de novos focos, tal comportamento se refere a doença que atingiu a fase de resistência
à castração. Nesta fase, as opções são outras linhas de tratamento hormonal ou quimioterapia. Fora do Brasil eventualmente há a possibilidade de tratamento com vacinas.
Além disso quando o paciente manifesta dor óssea existe sempre a possibilidade de se realizar radioterapia local
para paliação de sintomas. Este capítulo focaliza o tratamento hormonal de segunda linha nesta situação.

Inúmeras novas terapias com alvo na sinalização via androgênio-RA mostraram-se efetivas em CPRC, com respostas importantes mesmo quando usadas em terceira ou quarta linha terapêutica.

A sinalização pela via do RA pode se manter ativada no CPRC por diferentes maneiras: (1) estimulação por androgênios de produção não gonadal; (2) mutações no gene do RA; (3) amplificação dos genes do RA; (4) ativação de receptores independente de ligantes, via receptora de fatores de crescimento ou via tirosina-quinases citoplasmáticas; ou (5) síntese intratumoral de androgênios.

Todos esses achados mostram o papel crítico da via de sinalização androgênio-RA no crescimento e sobrevivência da célula tumoral mesmo no CPRC. O reconhecimento dos mecanismos de resistência à hormonioterapia, como as alterações dos RA, auxilia a direcionar o desenvolvimento de novas terapêuticas baseadas em manipulação hormonal. Nos últimos anos, duas drogas de ação hormonal foram sintetizadas, testadas e aprovadas no tratamento do CPRC: abiraterona e enzalutamida

Abiraterona

O acetato de abiraterona é um seletivo, irreversível e potente inibidor do CYP17 (20 vezes mais que o cetoconazol). Foi desenvolvido para pacientes com progressão após a castração. Os primeiros estudos mostraram taxa de resposta importante, com substancial queda de testosterona, estradiol e seus precursores (p. ex., androestenediona), e significativa melhora de sintomas. Dois estudos de fase III comparados ao placebo em associação com corticosteroide mostraram aumento de sobrevida com CPRC antes ou após terem sido tratados com quimioterapia endovenosa^{19,20}.

Os principais efeitos colaterais decorrem do excesso de mineralocorticoides circulantes causado pelo aumento do ACTH em resposta ao contínuo bloqueio da CYP17. Retenção hídrica, hipocalemia e hipertensão são os mais descritos. Os efeitos adversos são evitados com a administração concomitante de esteroides, como dexametasona ou prednisona.

Nota: uma droga que tem ação semelhante à abiraterona, mas muito menos potente é o cetoconazol, para reduzir a produção de androgênios pelas glândulas adrenais. Neste caso, a droga deve ser administrada em altas doses (1.200 mg/dia) e além dos efeitos serem inferiores aos da abiraterona, o perfil de toxicidade e interação medicamentosa pode ser um fator muitas vezes limitante.

Enzalutamida

Por se observar que no CPRC os RA estão superexpressos, a enzalutamida, um antiandrogênico de nova geração, foi desenvolvida para atuar no eixo androgênioreceptor na doença avançada. A molécula se liga aos receptores de androgênios com afinidade bastante alta. E como um inibidor de RA, a droga objetiva interromper a translocação do receptor e impedir a ligação do androgênio com o DNA da célula tumoral.

A enzalutamida, a exemplo do acetato de abiraterona, mostrou superioridade na sobrevida de pacientes com CPRC tratados ou não anteriormente com quimioterapia^{21,22}.

O tratamento é bem tolerado, mas maiores incidências de fadiga, diarreia, fogachos, mialgia e cefaleia foram observadas no grupo que fez uso da enzalutamida. É importante relatar que, no grupo intervenção, sete pacientes (0,9%) apresentaram convulsão, contra nenhum no grupo-controle. Neste tratamento, não há necessidade de associação com corticosteroide, como no caso do acetato de abiraterona.

Glicocorticoides

Os glicocorticoides são agentes conhecidamente ativos no CaP e podem tanto ajudar na paliação de sintomas quanto promover respostas com PSA. No estudo conduzido em pacientes com doença metastática em que se avaliou melhora de dor e qualidade de vida, 33% dos pacientes tratados com prednisona em baixa dose (10 mg/ dia) mostraram melhora de sintomas. A dexametasona mostrou capacidade em diminuir o PSA sérico em mais de 50% dos pacientes avaliados quando usada em monoterapia. Até baixas doses de hidrocortisona podem diminuir transitoriamente o PSA sérico, no entanto, curvas de dose-resposta foram pobremente estudadas e as doses terapêuticas ideais não são claras. Um dos prováveis motivos, talvez, sejam os efeitos colaterais no longo prazo. A prednisona é usada via oral em doses de 10 a 20 mg, ao dia, enquanto a dexametasona é usada entre 0,5 e 2 mg/ dia, também via oral. Atualmente, são usados mais comumente como tratamentos paliativos23.

Efeitos colaterais da hormonioterapia e manejo

Ao longo dos anos, a hormonioterapia passou a ser cada vez mais usada no tratamento de CaP; não só na doença metastática, mas também no tratamento adjuvante e neoadjuvante. Como consequência aos diversos modos de uso e por aumento na sobrevida global dos pacientes que usam TDA, a hormonioterapia tem sido usada por períodos mais longos, em pacientes mais jovens e sem comorbidades. Embora a supressão de testosterona esteja claramente associada a efeitos sexuais (impotência e diminuição da libido) e fogachos, outros inúmeros efeitos adversos são atualmente mais bem descritos e relatados em pacientes com prolongada privação androgênica^{24,25}. A seguir, os mais comuns e importantes, no objetivo de melhorar a qualidade de vida ao tratá-los adequadamente.

Fogachos

Apesar de ser um dos primeiros efeitos adversos descritos com uso de TDA, o mecanismo dos fogachos é ainda pouco compreendido. É extremamente dificil quantificá-lo, com variações importantes de duração, intensidade e frequência. Estrógenos, progesterona e alguns antidepressivos, como a venlafaxina, podem ajudar no alívio^{26,27}.

Perda de libido e impotência

São complicações esperadas pela TDA. Os efeitos na relação conjugal de pacientes com CaP não devem ser subestimados e um acompanhamento psicológico é de suma importância.

Osteopenia e osteoporose

A TDA é responsável por perda importante de densidade mineral óssea. Num estudo com 50.613 pacientes diagnosticados com CaP há mais de 5 anos, 19,4% dos pacientes que receberam TDA tiveram alguma fratura, comparado a 12,6% dos que não receberam TDA (p < 0,001)²⁸. Assim, a ingestão diária de cálcio (alimentação ou suplemento) de 1.000 a 1.200 mg e 800 a 1.000 UI de vitamina D suplementar são recomendadas a todos os homens que recebem TDA. Atividade física regular também aumenta a produção de matriz óssea, devendo ser estimulada. Uma densitometria óssea (DO) no início da terapia e anualmente, para monitoramento, é recomendada. Além de suplementação de vitamina D e cálcio, os pacientes devem ser tratados com drogas que inibam a reabsorção óssea – bisfosfonatos e denosumabe^{29,30}.

Eventos cardiovasculares

Na literatura, os resultados sobre a relação TDA e mortalidade por eventos cardiovasculares são inconsistentes. Entretanto, eventos cardiovasculares são bem relacionados aos múltiplos fatores de risco trazidos com a TDA, como o ganho de peso, a síndrome metabólica (dislipidemia, resistência insulínica, ganho de tecido adiposo) e a intolerância à atividade física³¹. O tratamento destas condições segue diretrizes clássicas das sociedades de medicina cardiovascular e metabólica.

Depressão psíquica

As mudanças, somadas aos outros efeitos colaterais, como a impotência, trazem sintomas depressivos que devem ser avaliados criteriosamente. Até 30% dos pacientes em TDA pode apresentar depressão³². O acompanhamento multidisciplinar (psicólogo e endocrinologista), a estimulação à atividade física³³, orientação de dieta para perda de peso e antidepressivos são formas de atenuar as consequências psíquicas da retirada da testosterona³⁴.

Alterações metabólicas

Além do ganho de peso, a hormonioterapia também pode causar dislipidemia (10%) e aumento da tolerância à glicose. Pacientes tratados com agonistas do GnRH têm 44% maior chance de desenvolver diabete melito tipo 2 em maior ou menor grau dependendo de outros fatores predisponentes^{35,36}, com aumento do risco de 0,8% a cada ano. O aumento decorre da resistência à insulina, que

também é responsável por ganho de peso, aumento de tecido adiposo e diminuição da tolerância ao exercício.

Referências bibliográficas

- Huggins C, Stevens RE, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. Arch Surg. 1941;43:209-33.
- Cassileth BR, Soloway MS, Vogelzang NJ, Schellhammer PS, Seidmon EJ, Hait HI, et al. Patients' choice of treatment in stage D prostate cancer. Urology. 1989;33:57-62.
- Conn PM, Crowley WFJ. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. N Engl J Med. 1991;324:93-103.
- Schally AV, Coy DH, Arimura A. LH-RH agonists and antagonists. Int J Gynaecol Obstet. 1980;18:318-24.
- Limonta P, Montagnani Marelli M, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. Expert Opin Investig Drugs. 2001;10:709-20.
- The Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 1984;311:1281-6.
- Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, Block NL, Schellhammer PF, Smith JA Jr, et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. Urology. 1995;46:220-6.
- Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2000;132:566-77.
- Van Poppel H, Tombal B, de la Rosette JJ, Persson BE, Jensen JK, Kold Olesen T. Degarelix: a novel gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor blocker – results from a 1-yr, multicentre, randomised, phase 2 dosage-finding study in the treatment of prostate cancer. Eur Urol. 2008;54:805-13.
- Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, Barzell W, Friedel W, Pessis D, et al. Abarelix Study Group. A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. J Urol. 2002;167:1670-4.
- Landstrom M, Damber JE, Bergh A. Estrogen treatment postpones the castration-induced dedifferentiation of Dunning R3327-PAP prostatic adenocarcinoma. Prostate. 1994;25:10-8.
- Byar DP. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate, Cancer. 1973;32:1126-30.
- Scherr D, Pitts WRJ, Vaugh EDJ. Diethylstilbesterol revisited: androgen deprivation, osteoporosis and prostate cancer. J Urol. 2002;167:535-8.
- Manikandan R, Srirangam SJ, Pearson E, Brown SC, O'Reilly P, Collins GN. Diethylstilboestrol versus bicalutamide in hormone refractory prostate carcinoma: a prospective randomized trial. Urol Int. 2005;75(3):217-21.
- McLeod DG. Tolerability of nonsteroidal antiandrogens in the treatment of advanced prostate cancer. Oncologist. 1997;2:18-27.
- Nelson PS. Molecular States Underlying Androgen Receptor Activation: A Framework for Therapeutics Targeting Androgen Signaling in Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2012;30(6):644-6.
- Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. N Engl J Med. 1989;321:419-24.
- Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, McLeod DG, Loehrer PJ, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 1998;339:1036-42.
- Fizzzi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2012;13(10):983-92.
- Basch E, Autio K, Ryan CJ, Mulders P, Shore N, Kheoh T, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(12):1193-9.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012;367(13):1187-97.
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014;371(5):424-33.
- Fossá SD, Slee PH, Brausi M, Horenblas S, Hall RR, Hetherington JW, et al. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. J Clin Oncol. 2001;19(1):62-71.
- Higano CS. Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity. Urology. 2003;61(2 Suppl 1):32-8.
- Chen AC, Petrylak DP. Complications of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. Curr Urol Rep. 2005;6(3):210-6.

- Holzbeierlein JM. Managing complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. Urol Clin North Am. 2006;33(2):181-90.
- Gerber GS, Zagaja GP, Ray PS, Rukstalis DB. Transdermal estrogen in the treatment of hot flushes in men with prostate cancer. Urology. 2000;55(1):97-101.
- Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. N Engl J Med. 2005;352(2):154-64.
- Smith MR. Treatment-related osteoporosis in men with prostate cancer. Clin Cancer Res. 2006;12(20 Pt 2):6315s.
- Smith MR. The role of bisphosphonates in men with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. Oncology (Williston Park). 2004;18(5 Suppl 3):21-5.
- Levine GN, D'Amico AV, Berger P, et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. CA Cancer J Clin. 2010;60(3):194-201.
- Pirl WF, Siegel GI, Goode MJ, Smith MR. Depression in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a pilot study. Psychooncology. 2002;11(6):518-23.
- Galvao DA, Taaffe DR, Spry N, Newton RU. Exercise can prevent and even reverse adverse effects of androgen suppression treatment in men with prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2007;10(4):340-7.
- Holzbeierlein JM. Managing complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. Urol Clin North Am. 2006;33(2):181-90.
- Basaria S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. Cancer. 2006;106(3):581-8.
- Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol. 2006;24(27):4448-56.

Toxicidades do Tratamento e seu Manejo

11

Adriana Reis Brandão Matutino Marcelo V. Negrao Milena Perez Mak

SUMÁRIO

Introdução, 463

Mielotoxicidade, 464

Definição e etiologia, 464

Anemia, 464

Plaquetopenia, 464

Neutropenia, 464

Neurotoxicidade, 464

Definição e etiologia, 464

Epidemiologia e fatores de risco, 464

Quadro clínico e diagnóstico, 464

Prevenção, 465

Tratamento, 465

Prognóstico, 465

Pneumonite, 465

Definição e etiologia, 465

Epidemiologia e fatores de risco, 465

Quadro clínico e diagnóstico, 465

Prevenção, 465

Tratamento, 465

Prognóstico, 466

Nefrotoxicidade, 466

Definição e etiologia, 466

Epidemiologia e fatores de risco, 466

Quadro clínico e diagnóstico, 466

Prevenção, 466

Tratamento, 466

Toxicidades imunomediadas, 467

Definição e etiologia, 467

Quadro clínico e diagnóstico, 467

Tratamento, 467

Prognóstico, 467

Toxicidades dos agentes antiangiogênicos, 467

Definição e etiologia, 487

Epidemiologia e fatores de risco, 467

Quadro clínico, diagnóstico e tratamento, 468

Prevenção, 468

Prognóstico, 468

Toxicidades do tratamento de bloqueio hormonal, 469

Definição e etiologia, 469

Epidemiologia e fatores de risco, 469

Quadro clínico e diagnóstico, 469

Prevenção, 469

Tratamento, 469

Prognóstico, 469

Cardiotoxicidade, 469

Definição e etiologia, 469

Epidemiologia e fatores de risco, 470

Quadro clínico e diagnóstico, 470

Prevenção, 470

Tratamento, 470

Prognóstico, 470

Hepatotoxicidade, 471

Definição e etiologia, 471

Epidemiologia e fatores de risco, 471

Quadro clínico e diagnóstico, 471

Prevenção, 471

Tratamento, 471

Prognóstico, 471

Toxicidade cutânea, 471

Definição e etiologia, 471

Epidemiologia e fatores de risco, 471

Quadro clínico e diagnóstico, 471

Prevenção, 472

Tratamento, 472

Prognóstico, 472

Considerações finais, 472

Referências bibliográficas, 472

Introdução

As toxicidades do tratamento oncológico são frequentes e dependem do tipo de medicamento administrado. Tais ocorrências são classificadas segundo o grau de gravidade, e o critério mais comumente utilizado é do Common Toxicity Criteria, National Cancer Institute ([CTC NCI] critérios comuns de toxicidade, instituto nacional do câncer americano). Trata-se de uma escala de 1 a 5 conforme a gravidade.

Sumariamente, uma toxicidade grau 1 representa um efeito leve, 4 necessidade de hospitalização e 5 óbito. Esta classificação é mais comumente empregada em estudos clínicos, porém, pode ser utilizada no dia a dia para facilitar a comunicação. A depender do intuito do tratamento

(curativo/definitivo, adjuvante, neoadjuvante ou paliativo) e do grau da toxicidade, determina-se a necessidade de ajuste de dose do tratamento, suspensão temporária ou definitiva. Neste capítulo, serão abordadas as toxicidades mais comuns relacionados aos tratamentos oncológicos sistêmicos, seu diagnóstico e manejo inicial. As emergências oncológicas são abordadas em capítulo específico.

Mielotoxicidade

Definição e etiologia

A maioria dos tratamentos sistêmicos utilizados na oncologia é mielotóxico e causa anemia, plaquetopenia e leucopenia, sendo a neutropenia a condição mais grave. Os mecanismos fisiopatológicos associados com a toxicidade medular são citotoxicidade direta contra às células-tronco hematopoéticas, destruição imunomediada, hiperesplenismo e sangramento.

Anemia

As manifestações clínicas de anemia estão descritas no capítulo Anemia.

O terapêutica de anemia relacionada ao tratamento oncológico é principalmente com suporte transfusional e com redução de dose dos medicamentos utilizados quando apropriado. A eritropoietina profilaticamente não é recomendada dada a associação com maiores taxas de eventos tromboembólicos e também de maior mortalidade em relação a pacientes que não receberam essa medicação¹.

Após o término do tratamento oncológico, os pacientes apresentam maior risco em relação à população geral de toxicidades medulares tardias, tais como síndromes mielodisplásicas e leucemias. O risco é de cerca de 0,21 a 1% com agentes como antraciclinas² (comumente utilizadas no tratamento do câncer de mama, sarcomas e linfomas), podendo estar associado também a outros quimioterápicos.

Plaquetopenia

A plaquetopenia relacionada ao tratamento oncológico pode ser grave em algumas ocasiões, mas na maioria dos casos trata-se de alteração laboratorial sem repercussão clínica. Hemorragias podem ocorrer, mas são brandas na maioria dos casos e se manifestam como gengivorragia, hemorragia conjuntival e epistaxes leves.

A conduta na maioria dos casos é expectante dado que se trata de toxicidade reversível e com melhora espontânea entre 1 a 2 semanas. Em casos de contagens muito baixas (p. ex., inferior a 10.000 unidades/mL) ou em caso de hemorragias graves, principalmente quando acompanhadas de febre, opta-se pela transfusão de plaquetas¹. Nestes casos, o ciclo seguinte de tratamento deve ser atrasado até a normalização das contagens de plaquetas e recomenda-se a redução de dose do esquema de tratamento empregado. O uso de análogos de trombopoe-

tina é alvo de estudos clínicos atuais, mas o uso ainda não é recomendado de forma regular na prática clínica.

Neutropenia

A neutropenia é ocorrência comum no período de nadir da quimioterapia (em geral, entre 10 a 14 dias da administração) e em caso de pacientes assintomáticos não há necessidade de intervenção. Estando presente no dia da administração da quimioterapia, atraso/ajuste de dose faz-se necessário. Em pacientes febris na vigência de neutropenia, faz necessário diferencial de neutropenia febril, abordada em capítulo específico.

Neurotoxicidade

Definição e etiologia

Neurotoxicidade é frequente em pacientes submetidos a tratamento oncológico e é decorrente de lesão neuronal direta por parte dos agentes antineoplásicos.

Epidemiologia e fatores de risco

A incidência de neuropatia induzida por quimioterapia é estimada em 38%³. As drogas mais frequentemente associadas com neuropatia são:

- Platinas: oxaliplatina, cisplatina.
- Taxanos: paclitaxel, docetaxel.
- Alcaloides da vinca: vincristina, vimblastina, vinorelbine.
 - Inibidores de proteassoma: bortezomibe.
 - Outras drogas: talidomida.

Quadro clínico e diagnóstico

O diagnóstico de neuropatia induzida por tratamento antineoplásico é clínico. Na maioria dos casos, trata-se de uma polineuropatia simétrica sensitiva distal descrita como em padrão de bota e luva. Os pacientes referem parestesia e hipoestesia das extremidades acometidas. O quadro é dose-dependente e, a depender do agente etiológico, pode continuar a se agravar mesmo após a suspensão do agente³.

Pacientes tratados com oxaliplatina podem apresentar também queixas de parestesia e hipoestesia perioral, desconforto em orofaringe e mialgias. Esses sintomas, assim como as parestesias de mãos e pés, podem ser agravados e desencadeados com exposição ao frio⁴.

Além de neuropatia periférica, o tratamento com paclitaxel é também associado com mialgias e artralgias difusas entre o 1º e 3º dias após a infusão^{5,6}. Esse quadro é denominado síndrome dolorosa aguda.

Acometimento motor é incomum e está associado com uso de talidomida. Os principais sintomas são tremores e paresia de extremidades.

No caso dos alcaloides da vinca, é comum o desenvolvimento de neuropatia autonômica, principalmente com vincristina, que se manifesta como constipação⁷.

Prevenção

Não existe evidência comprovando a eficácia da prevenção farmacológica para neuropatia periférica induzida por quimioterapia^{3,8}.

Pacientes em tratamento com oxaliplatina devem ser orientados a evitar exposição excessiva ao frio (evitar bebidas e alimentos gelados, agasalhar-se bem e evitar exposição desnecessária a ambientes de baixas temperaturas).

Pacientes em tratamento com alcaloides da vinca devem receber receita de laxativos preferencialmente do tipo irritativo (p. ex., picossulfato e bisacodil).

Sempre que possível, deve-se evitar expor pacientes com diagnósticos neurológicos de outras etiologias (p. ex., neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética) a agentes conhecidamente neurotóxicos.

Tratamento

A duloxetina (30 mg/dia, por 1 semana, seguida de 60 mg/dia, por 4 semanas) mostrou benefício na redução dos sintomas relacionados à neuropatia³. Não há eficácia comprovada do uso de anticonvulsivantes ou antidepressivos tricíclicos, algumas vezes utilizados na prática³. Deve-se considerar a redução de dose, a troca de agente e, em casos de toxicidade acentuada, a suspensão do tratamento sistêmico empregado.

Prognóstico

A maioria dos pacientes apresenta melhora dos sintomas após a suspensão do agente causador. No entanto, a melhora é lenta e gradual e pode ocorrer ao longo de 4 a 12 meses. Além disso, uma parcela dos pacientes não apresenta melhora completa dos sintomas, principalmente aqueles tratados com paclitaxel, os quais podem referir sintomas residuais por até 5 anos após a cessação do tratamento.

Pneumonite

Definição e etiologia

Cerca de 10 a 20% dos pacientes que recebem tratamento sistêmico contra o câncer apresentam algum grau de toxicidade pulmonar⁹. Essa porcentagem pode ser ainda maior considerando pacientes tratados com radioterapia. A maioria desses pacientes é assintomática e não apresenta repercussão clínica do quadro. A principal hipótese quanto à fisiopatologia da toxicidade pulmonar é a citotoxicidade direta por estes agentes antineoplásicos.

Epidemiologia e fatores de risco

As drogas mais frequentemente associadas à pneumonite química são gencitabina, paclitaxel, doxorrubicina, bleomicina, mitomicina C, metotrexate e ciclofosfamida⁹. Além de agentes citotóxicos, inibidores de tirosina quinase anti-EGFR (epidermal growth factor receptor, receptor do fator de crescimento epidérmico) (erlotinibe¹o, gefitinibe¹o), e inibidores de checkpoint imune (ipilimumabe¹o, nivolumabe¹o, pembrolizumabe¹o) também podem levar à pneumonite medicamentosa. Com exceção da bleomicina e da mitomicina C que apresentam toxicidade pulmonar dose-dependente, as demais drogas apresentam toxicidade idiossincráticaº. O tratamento com radioterapia torácica, concomitante ou não a esses agentes sistêmicos, também está associada ao desenvolvimento de toxicidade pulmonar. Pacientes tabagistas e com outras patologias pulmonares de base (p. ex., doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC], fibrose pulmonar idiopática) parecem ser mais suscetíveis à pneumonite induzida por radioterapia¹⁴.

Quadro clínico e diagnóstico

O início dos sintomas geralmente ocorre entre 8 a 12 semanas do término do tratamento, no caso da radioterapia, e nas primeiras semanas de uso da medicação, no caso do tratamento sistêmico. Tosse, dispneia e febre baixa são os principais sintomas, mas também podem haver perda ponderal, astenia e dor pleurítica. O exame físico pulmonar pode ser normal, mas pode haver estertores grossos na ausculta.

Não existem exames que confirmem o diagnóstico de pneumonite medicamentosa. Assim, o diagnóstico depende de um quadro clínico sugestivo, exposição a um agente associado à toxicidade pulmonar e exclusão dos diagnósticos diferencias, como infecção (viral, fúngica, bacteriana), congestão pulmonar (cardiogênica ou não cardiogênica), tromboembolismo venoso, progressão de doença oncológica de base (metástases pulmonares, linfangite carcinomatosa) e hemorragia alveolar.

Entre os exames complementares, broncoscopia com lavado broncoalveolar, tomografia computadorizada de tórax, ecocardiograma transtorácico e biópsia pulmonar podem auxiliar na exclusão de diagnósticos diferenciais. Na tomografia, os principais achados são infiltrado retículo-nodular uni- ou bilateral, opacidades em vidro fosco e nódulos centrolobulares. Já a prova de função pulmonar pode auxiliar na avaliação da gravidade do quadro por teste de difusão de monóxido de carbono.

Prevenção

Não existem métodos de prevenção ou rastreamento comprovados em estudos prospectivos randomizados⁹. Assim, recomenda-se interrogar ativamente o paciente com relação a sintomas respiratórios em todas as consultas médicas.

Tratamento

Diante da suspeita de pneumonite relacionada ao tratamento, deve-se suspender o provável agente causador. O paciente deve receber as medidas de suporte que forem necessárias, como suplementação de oxigênio, broncodilatadores e, em casos graves, suporte ventilatório invasivo e não invasivo. No caso específico da bleomicina, deve-se evitar a exposição à fração inspiratória de oxigênio elevada dado risco de aumento de incidência de pneumonite.

Recomenda-se a associação de prednisona 40 a 60 mg/dia, como tratamento farmacológico e, em casos graves, pode-se considerar doses mais elevadas (p. ex., metilprednisolona 1 g IV, uma vez ao dia, por 3 dias). A medicação deve ser mantida por 1 a 3 meses e a dose reduzida gradualmente até a suspensão¹⁵. Até o término da investigação, pode ser necessária a introdução de antibioticoterapia empírica dado o diagnóstico diferencial com quadro infeccioso.

Prognóstico

A evolução na maioria dos casos é favorável, havendo resolução do quadro e dos sintomas. No entanto, o tempo de melhora pode ser prolongado e pode atingir mais de 12 meses. Após resolução do quadro, a decisão de reintroduzir o agente causador depende do contexto do tratamento.

Nefrotoxicidade

Definição e etiologia

Muitos dos agentes utilizados no tratamento do câncer são excretados por via renal pela filtração glomerular ou secreção tubular. Por conta disso, essas drogas são nefrotóxicas e podem levar à disfunção renal por lesão glomerular ou tubular direta^{16,17}.

Epidemiologia e fatores de risco

Os quimioterápicos mais associados à nefrotoxicidade são 18,19:

- Platinas: cisplatina, carboplatina.
- Alquilantes: ifosfamida, ciclofosfamida (levam à cistite hemorrágica, que pode ocasionar insuficiência renal pós-renal).
 - Nitrosureias: carmustina, lomustina.
 - Antimetabólitos: gencitabina, metotrexate.
 - Antibióticos: mitomicina C.
 - Alcaloides da vinca: vincristina.
- Anticorpos monoclonais: bevacizumabe, cetuximabe, panitumumabe.
- Inibidores de tirosina quinase anti-VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor, receptor do fator de crescimento vascular do endotélio): sunitinibe, pazopanibe, sorafenibe.
- Imunoterapia: interferon, interleucina-2, ipilimumabe.

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento de toxicidade renal relacionados ao tratamento oncológico estão: redução do volume intravascular (perdas externas, derrames cavitários, edema), uso concomitante de outras medicações nefrotóxicas, obstrução tumoral da via urinária e lesão renal prévia por outras comorbidades (p. ex., nefropatia diabética e/ou hipertensiva)²⁰.

Quadro clínico e diagnóstico

O quadro clínico varia de acordo com a classe dos medicamentos utilizada.

A maioria dos agentes citotóxicos, como as platinas, alquilantes, nitrosureias, antimetabólitos e antibióticos, promove dano renal intrínseco, seja tubular ou glomerular. Assim, os pacientes apresentam elevação de creatinina e podem apresentar alterações eletrolíticas, como hipomagnesemia e/ou hipocalemia. Mitomicina C e gencitabina podem causar síndrome hemolítico-urêmica em uma pequena parcela dos casos.

Ciclofosfamida em altas doses e ifosfamida podem ocasionar cistite hemorrágica por dano direto à mucosa vesical. O quadro clínico pode variar de disúria e hematúria microscópica até hematúria macroscópica com eliminação de coágulos e insuficiência renal pós-renal.

Alcaloides da vinca e ciclofosfamida são associados à síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SSIHAD) e podem ocasionar hiponatremia grave.

Cetuximabe e panitumumabe frequentemente causam distúrbios hidroeletrolíticos, como hipomagnesemia, hipocalcemia e hipocalemia²¹.

O uso de agentes com ação antiangiogênica, como os inibidores de tirosina quinase sorafenibe, sunitinibe, pazopanibe e o anticorpo monoclonal bevacizumabe, está associado à ocorrência frequente de proteinúria e hipertensão arterial²¹, especificados a seguir.

Prevenção

Antes de cada ciclo de quimioterapia, deve-se monitorizar a função renal e os eletrólitos de pacientes tratados com regimes nefrotóxicos.

Pacientes com insuficiência renal não dialítica ou com comorbidades que possam aumentar o risco de lesão renal (p. ex., hipertensão arterial sistêmica, diabete melito) devem ser tratados sempre que possível com agentes de menor potencial nefrotóxico (p. ex., trocar cisplatina por carboplatina).

Os pacientes devem permanecer bem hidratados e manter ingesta hídrica adequada nos dias que antecedem e sucedem a quimioterapia. Hidratação intravenosa com cristaloide antes da infusão de quimioterapia pode reduzir o risco de toxicidade de regimes de alto potencial nefrotóxico (p. ex., cisplatina).

Tratamento

O tratamento consiste em suporte clínico na maioria dos casos que, a depender da gravidade, possa ser realizado com hidratação endovenosa com cristaloide e reposição hidroeletrolítica ou terapia de substituição renal. A investigação de diagnósticos diferenciais é importante para excluir as demais causas de lesão renal. Após a resolução do quadro agudo, deve-se discutir a suspensão do agente causador do dano renal e priorizar esquemas de baixo potencial nefrotóxico em linhas subsequentes de tratamento²⁰.

Toxicidades imunomediadas

Definição e etiologia

A imunoterapia vem ganhando grande destaque na oncologia nos últimos anos. Pelo desenvolvimento dessas medicações tem se criado uma estratégia eficaz e de baixa toxicidade para tratamento de neoplasias de alta letalidade, como melanoma e pulmão.

O mecanismo de ação das drogas mais utilizadas na prática clínica atual é a inibição de checkpoints imunes como o CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, proteína 4 associada a linfócito T citotóxico) e PD-1 (programmed cell death protein 1, proteína 1 de morte celular programada), por meio de anticorpos monoclonais. Os principais exemplos são ipilimumabe, nivolumabe e pembrolizumabe.

Apesar da eficácia no tratamento do câncer, esses medicamentos são capazes de ativar o sistema imune contra o próprio hospedeiro, o que torna as toxicidades dessas medicações imunomediadas. Isso gera um perfil de toxicidades particular e é importante para o clínico o conhecimento dessas toxicidades e a forma mais adequada de tratá-las.

Quadro clínico e diagnóstico

O diagnóstico das toxicidades é clínico na maioria das vezes e ocasionalmente exames complementares podem ser utilizados para confirmação diagnóstica.

- Erupção cutânea e mucosite: evento adverso mais frequente e também o mais precoce. Em geral, há lesões maculopapulares e eritematosas no tronco e nas extremidades, pruriginosas ou não. Pode haver associação com quadro de vitiligo. Casos graves evoluindo para síndrome de Stevens-Johnson são raros. Alguns pacientes podem se queixar de lesões orais dolorosas e xerostomia. É importante excluir candidíase oral na inspeção da cavidade oral.
- Diarreia/colite: aumento do número de evacuações e alteração na consistência das fezes. Pode haver associação com cólicas abdominais. Ocorre geralmente após 6 semanas do início do tratamento. O principal diagnóstico diferencial é com diarreia infecciosa e exames de fezes devem ser colhidos para investigação. Embora infrequente, deve-se atentar para sinais clínicos de desidratação, sepse e perfuração intestinal.
- Hepatotoxicidade: toxicidade tardia (8 a 12 semanas), na maioria dos casos é assintomática e o diagnóstico é laboratorial. É importante descartar diagnósticos diferenciais, como hepatites virais e toxicidade medicamentosa por outros agentes.

- Endocrinopatias: evento adverso mais raro, mas exige alto índice de suspeição dado que o quadro clínico é inespecífico. Pode-se manifestar como fadiga, astenia e cefaleia. Os órgãos mais frequentemente acometidos são tireoide, hipófise e adrenal. A investigação deve incluir dosagem hormonal de TSH, T4L, FSH, LH, GH, prolactina, ACTH e cortisol sérico.
- Demais toxicidades: ocular (episclerite, conjuntivite, uveíte), renal (insuficiência renal aguda), cardíaca (miocardite), pancreática (pancreatite), neurológica (Guillan-Barré), pulmonar (pneumonite), hematológica (anemia, plaquetopenia, neutropenia)^{22,23}.

Tratamento

Toxicidades leves a moderadas exigem a pausa da medicação em uso até resolução dos sintomas. Caso isso não ocorra em até uma semana, pode-se associar prednisona 0,5 mg/kg/dia ou dose equivalente de outro corticosteroide. É necessária cautela, dado que corticosteroides podem interferir na ação antineoplásica destes agentes.

Toxicidades graves exigem a pausa da medicação e a introdução de prednisona 1 a 2 mg/kg/dia. Após a resolução dos sintomas, a dose de corticosteroide deve ser reduzida gradualmente ao longo de pelo menos 1 mês. Recomenda-se associação de profilaxia para pneumocistose para pacientes com dose equivalente à da prednisona 20 mg/dia, por pelo menos quatro semanas.

As demais condutas terapêuticas dependem do tipo de toxicidade apresentada e podem incluir medicamentos para prurido, obstipantes e reposição hormonal²⁴.

Prognóstico

As toxicidades relacionadas à imunoterapia na maioria das vezes são transitórias e leves, não comprometendo a continuação e a eficácia do tratamento oncológico. No entanto, alguns casos podem ser graves, inclusive com risco de óbito, e podem levar à suspensão do tratamento.

Toxicidades dos agentes antiangiogênicos

Definição e etiologia

A microvasculatura tumoral é responsável pelo fornecimento de oxigênio e nutrientes às células neoplásicas e, portanto, diversas estratégias vem sendo desenvolvidas no intuito de bloquear a ação do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) na angiogênese tumoral. As drogas mais comumente utilizadas incluem anticorpos neutralizantes do VEGF ou do receptor (VE-GFR) e inibidores tirosina quinase ao VEGFR, como o bevacizumabe, o sunitinibe e o sorafenibe^{25,26}.

Epidemiologia e fatores de risco

Os eventos adversos associados aos antiangiogênicos são frequentes, com alguns deles ocorrendo em mais de 50% dos casos, mas clinicamente manejáveis e não graves na maioria, não contraindicando o uso das drogas^{25,26}. Os principais fatores de risco associado são os antecedentes de doenças cardiovasculares ou renais e a proximidade tumoral com grandes vasos sanguíneos, que são levados em conta previamente ao início das medicações^{25,26}.

Quadro clínico, diagnóstico e tratamento

Os efeitos colaterais mais comuns são:

- Hipertensão: a hipertensão é o efeito adverso mais proeminente dos inibidores da angiogênese²⁵⁻²⁹. O bloqueio funcional do VEGF induz à vasoconstricção e, consequentemente, à hipertensão^{25,26,30}. Deve-se manter o acompanhamento da tensão arterial do paciente a cada 2 a 3 semanas. Ainda, deve-se instruir todos os pacientes em uso da droga a realizar mudanças no estilo de vida cabíveis, a depender do valor de performance status, a mensurar a tensão arterial no domicílio e contatar o médico assistente assim que os valores aferidos excederem os limites pré-definidos, baseados na tensão arterial do paciente no início do tratamento e nas normas no JNC7. Se a tensão arterial não puder ser controlada com o uso de dois anti-hipertensivos em dose máxima ou quando a hipertensão for acompanhada por sinais ou sintomas de lesão em órgão-alvo, como retinopatia hipertensiva, anormalidades funcionais dos rins, como proteinúria progressiva, ou qualquer sinal ou sintoma de morbidade cardiovascular, o tratamento com o antiangiogênicos deve ser interrompido ou a dose deve ser reduzida.
- Eventos tromboembólicos: tromboembolismos cardiovasculares e cerebrovasculares são alguns dos mais devastantes efeitos adversos dos antiangiogênicos, resultando em dano macrovascular por um endotélio lesado e disfuncional^{9,26,27,31}. Não está ainda claro se pacientes com qualquer tipo de evento tromboembólico prévio podem ser tratados seguramente com os inibidores da angiogênese e se doses profiláticas ou terapêuticas de anticoagulantes devem ser administradas em combinação com o tratamento antineoplásico, já que há aumento no risco de sangramentos já documentado para antiangiogênicos. Embora haja dados sugerindo que antiangiogênicos e os anticoagulantes possam ser combinados com segurança, pacientes sofrendo agudamente de eventos tromboembólicos atribuíveis aos antiangiogênicos devem ter o tratamento suspenso imediatamente no aguardo de decisões diagnósticas e terapêuticas pendentes. No caso de tromboembolismo venoso, o uso de anticoagulantes está indicado e o tratamento pode ser continuado se os benefícios superarem o risco de complicações.
- Proteinúria: a hipertensão droga-induzida vem acompanhada por endotélio glomerular lesado, culminando com proteinúria^{25-28,32}. O acompanhamento estrito da proteinúria nos pacientes em uso de antiangiogênicos é mandatório. Isso pode ser facilmente feito com coletas de urina regulares, seguidas de dosagem de proteinúria de 24 horas naqueles pacientes com proteinúria em aumento progressivo. Nesses casos, os antiangiogêni-

- cos devem ter a dose reduzida ou o tratamento deve ser suspenso temporária- ou permanentemente. Sugere-se que não se deva administrar antiangiogênicos a menos que a proteinúria de 24 horas esteja menor que 2 g. A indicação de biópsia renal nessa população é idêntica à da população geral, o que inclui proteinúria significativa, evidência de doença renal progressiva, síndrome nefrítica ou insuficiência renal aguda ou subaguda inexplicadas.
- Sangramentos: o tratamento com antiangiogênicos resulta em aumento da tendência ao sangramento, com a maioria dos sangramentos limitando-se a eventos sem gravidade, como epistaxe e sangramentos subcutâneos, mas também com episódios de sangramento importantes^{9,25-27}. O manejo de qualquer complicação de sangramento droga-induzido não difere das opções de tratamento já existentes atualmente, e a interrupção do tratamento com o potencial agente causador é crucial nos casos de hemorragia grave que necessite de intervenção médica.
- Perfuração do trato gastrintestinal: o tratamento com antiangiogênicos está associado a taxas aumentadas de perfuração gastrintestinal, tanto em região gástrica quanto no intestino delgado e cólon, que podem complicar com abscesso intra-abdominal e formação de fístulas²5,26,33-36. São mandatórios exames clínico, laboratoriais e de imagem meticulosos, e repetidos em pacientes tratados com antiangiogênicos queixando-se de dor abdominal. Nos pacientes com perfuração gastrintestinal, formação de fístula ou de abscesso intra-abdominal, o tratamento subsequente com antiangiogênicos é absolutamente contraindicado.
- Cicatrização inadequada e alterações em pele e mucosas: a inibição do VEGF pode resultar em lesão mucosa levando à toxicidade cutânea e à mucosite digestiva alta ou baixa, induzindo a vômitos ou diarreia^{26,27}. Ainda, antiangiogênicos podem levar à cicatrização tecidual inadequada²⁵⁻²⁷. O manejo clínico desses efeitos colaterais inclui métodos convencionais de terapia paliativa e tratamento farmacológico. Se essas estratégias falharem, a interrupção do tratamento pode ser indicada.

Prevenção

Não há estratégias medicamentosas preventivas para evitar complicações mais comuns dos antiangiogênicos e, por isso, são essenciais o monitoramento adequado com correções de dose, interrupções da medicação e manejo terapêutico.

Prognóstico

A maioria desses efeitos é claramente atribuível à inibição da atividade do VEGF, e a observação e reconhecimento desses eventos aumentou bastante o conhecimento sobre a extensiva atividade fisiológica do VEGF. Embora efeitos adversos fatais tenham ocorrido, nos próximos anos, emergirão novos dados de toxicidade. Entretanto, podem-se considerar os antiangiogênicos como drogas manejáveis, eficazes, seguras e com boa atividade antineoplásica, expandindo as opções de tratamento para largos grupos de pacientes.

Toxicidades do tratamento de bloqueio hormonal

Definição e etiologia

As neoplasias de mama e a próstata são as doenças oncológicas mais frequentes em mulheres e homens excluindo-se neoplasias cutâneas não melanoma, respectivamente. Ambas têm na fisiopatologia a ativação da via hormonal por estrógenos e andrógenos, respectivamente, como principais mecanismos de carcinogênese. Por isso, foram desenvolvidas estratégias que usam o bloqueio hormonal como linha de tratamento e prevenção de recorrência de tumores hormônio-dependentes, com toxicidades clínicas atribuíveis à supressão hormonal.

Epidemiologia e fatores de risco

A incidência de eventos adversos com bloqueadores hormonais é frequente na prática ambulatorial, com sintomas leves associados à supressão hormonal, em geral semelhante aos sintomas de climatério e andropausa, e pacientes que já apresentam alguns desses sintomas previamente ao início da terapia podem ter o quadro clínico agravado.

Quadro clínico e diagnóstico

As principais drogas com ação de bloqueio hormonal e efeitos colaterais seguem:

- Tamoxifeno: o tamoxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrógeno que tem como efeitos colaterais mais comuns os fogachos, a secura vaginal e redução da libido (sintomas que mimetizam o climatério), além de sangramento uterino anormal, com risco de desenvolvimento de malignidade no endométrio e eventos tromboembólicos arteriais e venosos³⁷⁻⁴⁰.
- Inibidores de aromatase: os inibidores da aromatase (p. ex., anastrozol, letrozol, exemestano) inibem a conversão periférica do androgênio em estrógeno que tem como eventos adversos mais comuns também os sintomas de climatério, semelhantes ao tamoxifeno, além de dores osteoarticulares e musculares difusas, aumento do risco de eventos cardiovasculares e aumento da perda de densidade mineral óssea, com risco de osteoporose e fraturas⁴⁰⁻⁴³.
- Agonista do GnRH (hormônio liberador de gonadotrofina): no câncer de próstata e em alguns casos de câncer de mama, faz-se necessário o bloqueio hormonal central, via agonistas do GnRH, para redução dos níveis séricos de androgênios e para a supressão ovariana, respectivamente, e a goserelina é o agente mais comumente utilizado. Os efeitos colaterais habitualmente observados com a medicação são sintomas vasomotores, como foga-

chos, os eventos cardiovasculares, a perda de densidade mineral óssea, a perda de libido e a disfunção erétil⁴⁴⁻⁵⁰.

Prevenção

Há evidências de que a atividade física regular seja a melhor forma de prevenção e tratamento das dores osteoarticulares e musculares frequentemente observadas com inibidores da aromatase. Não há evidências para o rastreio ultrassonográfico em pacientes usando tamoxifeno, com investigação subsequente somente na existência de sangramento uterino anormal. A perda mineral óssea deve ser monitorada com densitometrias ósseas a cada um a dois anos, com reposição preventiva de cálcio e vitamina D em pacientes em uso de inibidores da aromatase ou agonistas do GnRH.

Tratamento

O tratamento dos eventos adversos com bloqueadores hormonais é voltado a cada tipo de manifestação. O controle local com lubrificantes vaginais não hormonais é amplamente utilizado para melhora da dispareunia e os fogachos
podem ser manejados com medicações, como a gabapentina ou acupuntura. O sangramento uterino anormal deve
ser prontamente investigado com exame ginecológico e estudos ultrassonográfico e histeroscópico complementares
para afastar malignidades secundárias, que são infrequentes. Os eventos tromboembólicos são tratados farmacologicamente com anticoagulantes e, em geral, contraindicam a
manutenção da droga envolvida. Deverão ser implementados quando necessários os tratamentos para osteopenia, com
reposição de cálcio e vitamina D, e para osteoporose, acrescendo às reposições de cálcio e vitamina D e bisfosfonatos.

Prognóstico

A evolução da maioria dos casos é favorável, visto que as complicações graves são infrequentes.

Cardiotoxicidade

Definição e etiologia

Agentes citotóxicos e agentes em terapia-alvo aumentam o risco do desenvolvimento de cardiotoxicidade por diversos mecanismos, os principais são as alterações em função cardíaca por desenvolvimento de insuficiência ventricular, mas também manifesto por arritmias ou fenômenos vaso-oclusivos por vasoespasmo⁵¹⁻⁵³. Nas últimas duas décadas, as definições de cardiotoxicidade dos ensaios clínicos de oncologia foram baseadas nas medidas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). O Instituto Nacional de Saúde Americano (NIH) define cardiotoxicidade segundo à FEVE: grau I: redução assintomática da FEVE entre 10 e 20%; grau II: redução da FEVE abaixo de 20% ou abaixo do normal; grau III: insuficiência cardíaca sintomática.

A cardiotoxicidade apresenta formas aguda, subaguda ou crônica. A cardiotoxicidade aguda ou subaguda caracteriza-se por alterações súbitas na repolarização ventricular, alterações no intervalo QT, arritmias supraventriculares e ventriculares, síndromes coronarianas agudas, peri- e miocardites, geralmente observadas desde o início até 14 dias após o término do tratamento. A cardiotoxicidade crônica pode ser diferenciada em dois tipos, de acordo com o início dos sintomas clínicos. O primeiro subtipo ocorre dentro de um ano após o término da quimioterapia, e o segundo ocorre geralmente após um ano do término da quimioterapia. A manifestação mais típica de cardiotoxicidade crônica é a disfunção ventricular sistólica ou diastólica que pode levar da insuficiência cardíaca congestiva até a morte cardiovascular⁵¹.

Epidemiologia e fatores de risco

A ocorrência da disfunção ventricular sistólica e diastólica assintomática ou sintomática varia nas séries clinicas entre 5 e 30%, é mais frequente em pacientes que apresentam os clássicos fatores de risco como: extremos de idade, disfunção ventricular prévia, hipertensão arterial, diabete, uso de associação de quimioterápicos, radioterapia mediastinal e suscetibilidade genética⁵¹.

Quadro clínico e diagnóstico

Os sinais e sintomas de insuficiência cardíaca são importantes para o diagnóstico. No entanto, muitas vezes podem ser semelhantes às complicações do próprio câncer. O eletrocardiograma é realizado rotineiramente na avaliação do paciente com fatores de risco para cardiotoxicidade. Na insuficiência cardíaca, pode demonstrar baixa voltagem, bloqueio do ramo direito ou esquerdo, sobrecargas ventriculares e arritmias. É utilizado, também, para excluir distúrbios de condução, prolongamento do QT, anormalidades de repolarização ventricular. A detecção de arritmias ventriculares e supraventriculares, como a fibrilação atrial, deve alertar o clínico para uma lesão estrutural cardíaca. A utilização de biomarcadores cardioespecíficos vem sendo apontada como ferramenta útil na identificação precoce de lesão cardíaca por quimioterápicos e seguimento dos pacientes oncológicos (troponina e pró-BNP – peptídeo natriurético tipo B). Como método de imagem, o ecocardiograma tem sido a opção mais utilizada pelo baixo custo, fácil acesso e caráter não invasivo. Além disso, permite avaliar não somente a função sistólica, como a diastólica, as valvas cardíacas e o pericárdio51.

A seguir as principais drogas cardiotóxicas utilizadas na oncologia:

Antracíclicos: as antraciclinas, como a doxorrubicina, aumentam o risco de destruição dos miócitos e de insuficiência cardíaca clinicamente manifesta, com danos, em geral, irreversíveis e podendo surgir tanto na fase aguda em vigência do tratamento quanto por período indefinido após o término do tratamento⁵¹⁻⁵⁸.

■ Agentes antirreceptor do fator de crescimento epidermal humano 2 (Her2): Comumente, os agentes antiHer2, e o principal deles o trastuzumabe, provocam quedas na FEVE assintomáticas, detectadas em exame de rotina durante o tratamento, e são causadas por perda da contratilidade miocárdica, possivelmente por hibernação do miócito, e não por destruição 51-53,59-64. Por isso, os quadros de disfunção cardíaca associada a essas drogas são potencialmente reversíveis 59,60,63.

Prevenção

Como estratégia preventiva, a avaliação clínica rotineira com atenção a sinais e sintomas é essencial, bem como a atenção às doses acumuladas da quimioterapia, particularmente com a antraciclina, que tem dose máxima preestabelecida. Ainda, o rastreio com ecocardiogramas prévios ao uso das antraciclinas e agentes anti-Her2, e subsequentemente em frequência trimestral, nas pacientes com bloqueio anti-Her2, são essenciais para a detecção de quedas na FEVE e outros achados, com o intuito de evitar a manutenção da droga e piora funcional cardiovascular. Estudos em andamento esclarecerão se estratégias preventivas medicamentosas terão algum papel⁵¹.

Tratamento

A disfunção ventricular após a quimioterapia tem sido alvo de recentes estudos e novas pesquisas. Esse fato reflete melhora no tratamento do câncer, proporcionando longevidade maior e, consequentemente, aumentando as potenciais complicações da exposição aos quimioterápicos. As drogas que efetivamente mudaram o prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca são aquelas que podem atuar no processo de remodelamento, proporcionando melhora de função e redução dos diâmetros ventriculares. Nesse contexto, os inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores de receptores da angiotensina 2, betabloqueadores e bloqueadores da aldosterona são drogas de primeira linha para o tratamento da insuficiência cardíaca, independentemente da etiologia¹.

Já para pacientes em vigência do uso do trastuzumabe, a avaliação do quadro clínico e do comportamento da FEVE determinará quando a droga poderá ser mantida, quando associar estratégias conjuntas (betabloqueadores e inibidores da enzima de conversão da angiotensina), quando interromper temporariamente a medicação ou suspendê-la em definitivo⁵¹.

Prognóstico

A cardiotoxicidade é uma das complicações mais significativas do tratamento do câncer, responsável por considerável morbimortalidade. Consequentemente, as estratégias preventivas e terapêuticas são essenciais⁵¹.

Hepatotoxicidade

Definição e etiologia

Drogas no tratamento oncológico, sozinhas ou em combinação, podem causar danos hepáticos diretos ou indiretos⁶⁵⁻⁶⁸. Alguns agentes causam danos hepatocelulares, inflamação e/ou colestase, enquanto outros agentes causam dano endotelial ou trombose, levando a complicações vasculares como doença veno-oclusiva, também chamada síndrome de obstrução sinusoidal^{65,66,68}.

Epidemiologia e fatores de risco

Em pacientes com doenças hepáticas de base, particularmente infecções virais por vírus das hepatites B e C, o metabolismo dos agentes antineoplásicos pode ser reduzido, com maior persistência dos níveis de droga circulantes e exaltação das demais toxicidades sistêmicas da droga (p. ex., mielossupressão ou piora da função hepática pela adição de maior hepatoxicidade direta da droga)⁶⁵⁻⁶⁸.

Quadro clínico e diagnóstico

A maioria dos pacientes é assintomática, com alterações laboratoriais vistas em exames de rastreio de toxicidades (aumento de transaminases e enzimas canaliculares). Entretanto, alguns pacientes apresentam sinais clínicos de colestase intra-hepática pela hepatite droga--induzida, com aumento de bilirrubinas e desenvolvimento de icterícia, acolia fecal e colúria, ou com sintomas de doença veno-oclusiva, com hepatomegalia e dor em hipocôndrio direito ou ombro direito por distensão da cápsula hepática. Casos de insuficiência hepática franca com aumento de tempo de protrombina, queda de albumina e aumento de bilirrubinas, associados a sinais e sintomas de falência hepática, como encefalopatia, são raramente observados.

Prevenção

Existem diretrizes específicas para cada agente para correção de dose nas alterações hepáticas preexistentes, como forma de minimizar possíveis danos 65,666,68.

Tratamento

O tratamento principal da hepatotoxicidade induzida pela quimioterapia é a suspensão do agente causador de dano hepático, principalmente nos casos de lesões hepatocelulares e na colestase intra-hepática, para as quais não há tratamento específico.

Prognóstico

A toxicidade hepática é, em geral, reversível pela precocidade da suspensão da medicação, visto que a monitoração laboratorial é mandatória, ciclo a ciclo, na utilização de drogas com potencial hepatotóxico.

Toxicidade cutânea

Definição e etiologia

Tratamentos locais e sistêmicos podem provocar diversas lesões em pele, mucosas, cabelos e unhas⁶⁹. As alterações provocadas pelo tratamento variam desde alterações imunomediadas observadas durante a infusão da medicação, com sintomas de urticária, prurido e angioedema, até a alterações pigmentares, ungueais, incluindo onicólise, e predisposição à fotossensibilidade⁶⁹.

Epidemiologia e fatores de risco

A maioria dos eventos dermatológicos ocorre sem fatores de risco prévio, porém a exacerbação de condições preexistentes, como infecções, síndromes paraneoplásicas ou desordens nutricionais são condições de risco mais comumente observadas⁶⁹.

Quadro clínico e diagnóstico

As alterações dermatológicas mais frequentes na prática clínica são a síndrome mão-pé, ou eritema acral, e as toxicidades associadas aos inibidores do receptor do fator de crescimento epitelial (EGFR).

- Síndrome mão-pé: frequentemente vista em pacientes recebendo capecitabina ou 5-fluorouracil (5-FU), além de agentes-alvo, como o sunitinibe, a síndrome se manifesta por queixas iniciais de parestesias em mãos e pés, seguidas do surgimento de edema e eritema, mais proeminentes em plantas dos pés e em falanges distais⁷⁰⁻⁷². Áreas poupadas podem existir, bem como extensão das lesões para o dorso das mãos e dos pés. A síndrome mão- -pé é uma condição dolorosa e que limita a funcionalidade do paciente, como a deambulação e a manipulação de objetos do uso diário, o impacto funcional é o método de escolha principal na graduação da gravidade do acometimento. Há casos de perda de impressões digitais, e os pacientes são alertados para esse risco e sobre as implicações sociais associadas. A patogênese da síndrome não é bem compreendida69-72.
- Erupções acneiformes: comumente associadas aos agentes anti-EGFR, como os anticorpos monoclonais (cetuximabe e panitumumabe) e aos inibidores de tirosina quinase (erlotinibe e gefitinibe), apresentam padrão papulopustular notado em mais de 60% dos pacientes recebendo as medicações desta classe. Em geral, as manifestações são dose-dependente e podem ter início precoce, a partir da primeira semana do uso da medicação⁷³⁻⁷⁶. Ocorrem em geral em face, tronco e extremidades, poupando palmas e plantas. Alguns estudos sugerem que a intensidade da manifestação cutânea se correlaciona com maior benefício antitumoral⁷⁴.

Prevenção

Estudos mostram que a utilização de estratégias preventivas, como a hidratação da pele com creme de ureia a 10%, pode retardar e amenizar o surgimento de sinais e sintomas cutâneos em pacientes com potencial para o desenvolvimento da síndrome mão-pé, e por isso o uso é frequente de modo preventivo na prática ambulatorial. Ainda, recomenda-se a todos os pacientes em tratamento oncológico a proteção solar adequada e os cuidados preventivos com a pele e fâneros, como higienização adequada dos pés e mãos, devendo ser evitados calçados que não protejam o pé de agressões externas e a prática indevida de remoção de cutículas com risco potencial de infecções secundárias.

Tratamento

Suspensões temporárias e/ou definitivas das medicações são necessárias até a melhora dos sintomas quando manifestações prejudicarem a qualidade de vida. Nos casos de erupções acneiformes, são recomendadas corticoe antibioticoterapias tópicas, em casos com exacerbação leve, ou tratamento sistêmico em casos mais graves, com infecções secundárias. Nos casos da síndrome mão-pé, são orientados a hidratação da pele, a proteção com luvas e calçados adequados e a antibioticoterapia, quando necessária.

Prognóstico

As toxicidades cutâneas têm potencial para prejuízo da qualidade de vida e, portanto, devem ser bem prevenidas e manejadas, são raros os casos de complicações graves ou fatais.

Considerações finais

As toxicidades relacionadas ao tratamento oncológico são diversas, e na administração de qualquer agente
antineoplásico, o paciente deve ser alertado sobre os eventos adversos mais comuns, bem como os mais graves. A
rápida identificação da toxicidade ao tratamento permite que medidas precoces sejam iniciadas – manejo clínico, farmacológico ou mesmo suspensão do tratamento,
permitindo a recuperação do paciente e a continuidade
do tratamento oncológico.

Referências bibliográficas

- DeVita Jr, Vincent T, Lawrence Theodore S RSA. Cancer: Principles & Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- Smith RE, Bryant J, DeCillis A, Anderson S. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. J Clin Oncol. 2003;21(7):1195-204.
- Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, et al.; American Society of Clinical Oncology. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: american society of clinical oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2014;32(18):1941-67.

- Bennett BK, Park SB, Lin CSY, Friedlander ML, Kiernan MC, Goldstein D. Impact of oxaliplatin-induced neuropathy: A patient perspective. Support Care Cancer. 2012;20(11):2959-67.
- Hershman DL, Weimer LH, Wang A, Kranwinkel G, Brafman L, Fuentes D, et al. Association between patient reported outcomes and quantitative sensory tests for measuring long-term neurotoxicity in breast cancer survivors treated with adjuvant paclitaxel chemotherapy. Breast Cancer Res Treat. 2011;125(3):767-74.
- Tanabe Y, Hashimoto K, Shimizu C, Hirakawa A, Harano K, Yunokawa M, et al. Paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. Int J Clin Oncol. 2013;18(1):132-8.
- Hoff PMG, Katz A, Chammas ROV. Tratado de Oncologia. São Paulo: Atheneu; 2013.
- Albers JW, Chaudhry V, Cavaletti GDR. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(3). doi:10.1002/14651858.CD005228.pub4.
- Vahid B, Marik PE. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. Chest. 2008;133(2):528-38.
- Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, openlabel, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2011;12(8):735-42.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al.; North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med. 2010;362(25):2380-8.
- Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al.; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2015;372(26):2521-32.
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373(2):123-35.
- Johansson S, Bjermer L, Franzen L, Henriksson R. Effects of ongoing smoking on the development of radiation-induced pneumonitis in breast cancer and oesophagus cancer patients. Radiother Oncol. 1998;49(1):41-47.
- Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. Clin Chest Med. 2004;25(3):479-519.
- Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O, et al.; Renal Insufficiency and Cancer Medications (IRMA) Study Group. Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: The renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. Cancer. 2007;110(6):1376-84.
- Launay-Vacher V. Epidemiology of Chronic Kidney Disease in Cancer Patients: Lessons From the IRMA Study Group. Semin Nephrol. 2015;30(6):548-56.
- Schilsky RL. Renal and metabolic toxicities of cancer chemotherapy. Semin Oncol. 1982;9(1):75-83.
- Ries F, Klastersky J. Nephrotoxicity induced by cancer chemotherapy with special emphasis on cisplatin toxicity. Am J Kidney Dis. 1986;8(5):368-79.
- Vogelzang NJ. Nephrotoxicity from chemotherapy: prevention and management. Oncology (Williston Park). 1991;5(10):97-102.
- Launay-Vacher V, Aapro M, De Castro G Jr, Cohen E, Deray G, Dooley M, et al. Renal effects of molecular targeted therapies in oncology: a review by the Cancer and the Kidney International Network (C-KIN). Ann Oncol. 2015;26(8):1677-84
- Weber JS, Dummer R, De Pril V, Lebbé C, Hodi FS. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: Detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. Cancer. 2013;119(9):1675-82.
- Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, De Vecchis I, Salvatori R, Torino F. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(4):1361-75.
- Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. J Clin Oncol. 2012;30(21):2691-
- Krämer I, Lipp H-P. Bevacizumab, a humanized anti-angiogenic monoclonal antibody for the treatment of colorectal cancer. J Clin Pharm Ther. 2007;32(1):1-
- Eskens FALM, Verweij J. The clinical toxicity profile of vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) targeting angiogenesis inhibitors; A review. Eur J Cancer. 2006;42(18):3127-39.
- Shih T, Lindley C. Bevacizumab: An angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. Clin Ther. 2006;28(11):1779-802.
- Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, Soria JC, Milano G, Cohen A, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. Ann Oncol. 2009;20(5):807-15.
- Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2007;49(2):186-93.
- Mir O, Mouthon L, Alexandre J, Mallion JM, Deray G, Guillevin L, Goldwasser F. Bevacizumab-Induced cardiovascular events: a consequence of cholesterol emboli syndrome? J Natl Cancer Inst. 2007;99(1):85-6.
- Nalluri S, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis. JAMA. 2008;300(19):2277-85.

- George BA, Zhou XJ, Toto R. Nephrotic syndrome after bevacizumab: case report and literature review. Am J Kidney Dis. 2007;49(2):23-9.
- Heinzerling JH, Huerta S. Bowel Perforation from Bevacizumab for the Treatment of Metastatic Colon Cancer: Incidence, Etiology, and Management. Curr Surg. 2006;63(5):334-7.
- Saif MW, Elfiky A, Salem RR. Gastrointestinal perforation due to bevacizumab in colorectal cancer. Ann Surg Oncol. 2007;14(6):1860-9.
- Tol J, Cats A, Mol L, Koopman M, Bos MM, van der Hoeven JJ, et al. Gastrointestinal ulceration as a possible side effect of bevacizumab which may herald perforation. Invest New Drugs. 2008;26(4):393-7.
- Badgwell BD, Camp ER, Feig B, Wolff RA, Eng C, Ellis LM, Cormier JN. Management of bevacizumab-associated bowel perforation: a case series and review of the literature. Ann Oncol. 2008;19(3):577-82.
- Yang G, Nowsheen S, Aziz K, Georgakilas AG. Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs. Pharmacol Ther. 2013;139(3):392-404.
- Pinkerton JV, Thomas S. Use of SERMs for treatment in postmenopausal women. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014;142:142-54.
- Jones ME, van Leeuwen FE, Hoogendoorn WE, Mourits MJ, Hollema H, van Boven H, et al. Endometrial cancer survival after breast cancer in relation to tamoxifen treatment: pooled results from three countries. Breast Cancer Res. 2012;14(3):R91.
- Chlebowski RT, Schottinger JE, Shi J, Chung J, Haque R. Aromatase inhibitors, tamoxifen, and endometrial cancer in breast cancer survivors. Cancer. 2015;121(13):2147-55.
- Ingle JN. Postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: Balancing benefit and toxicity from aromatase inhibitors. Breast. 2013;22(S2).
- Cheung AM, Heisey R, Srighanthan J. Breast cancer and osteoporosis. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2013;20(6):532-8.
- Bosco D. Osteoporosis and aromatase inhibitors: experience and future prospects. Clin Cases Miner Bone Metab. 2012;9(2):89-91.
- Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: Observational study of veterans with prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 2010;102(1):39-46.
- Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. Cancer. 2007;110(7):1493-500.
- Tsai HK, D'Amico A V, Sadetsky N, Chen MH, Carroll PR. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. J Natl Cancer Inst. 2007;99(20):1516-24.
- Ćrawford ED MJ. ADT risks and side effects in advanced prostate cancer: cardiovascular and acute renal injury. Oncol Willist Park. 2015;(29):55-8, 65-6.
- Nguyen PL, Alibhai SM, Basaria S, D'Amico AV, Kantoff PW, Keating NL, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. Eur Urol. 2015;67(5):825-36.
- Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. N Engl J Med. 2005;352(2):154-64.
- Wilke DR, Parker C, Andonowski A, Tsuji D, Catton C, Gospodarowicz M, Warde P. Testosterone and erectile function recovery after radiotherapy and long-term androgen deprivation with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. BJU Int. 2006;97(5):963-8.
- Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz M del P, Galas F. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2011;96:1-52.
- Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. J Clin Oncol. 2005;23(30):7685-7696.
- Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. Int J Cardiol. 2010;144(1):3-15.

- Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, Hudis CA, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. J Clin Oncol. 2008;26(8):1231-8.
- Doroshow JH. Doxorubicin-Induced Cardiac Toxicity. N Engl J Med. 1991;324(12):843-5.
- Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. N Engl J Med. 1998;339(13):900-5.
- Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. Ann Intern Med. 1996;125(1):47-58.
- Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, Jones A. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMC Cancer. 2010;10:337.
- Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. Cancer. 2002;95(7):1592-600.
- Perez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. J Clin Oncol. 2004;22(2):322-9.
- Fiúza M. Cardiotoxicity associated with trastuzumab treatment of HER2+ breast cancer. Adv Ther. 2009;26(Suppl 1).
- Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac Dysfunction in the Trastuzumab Clinical Trials Experience. J Clin Oncol . 2002;20 (5):1215-21.
- Ewer MS, Vooletich MT, Durand J-B, Woods ML, Davis JR, Valero V, Lenihan DJ. Reversibility of Trastuzumab-Related Cardiotoxicity: New Insights Based on Clinical Course and Response to Medical Treatment. J Clin Oncol. 2005;23(31):7820-6.
- Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, Durand JB, Broglio K, Hess KR, et al. Longterm cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. J Clin Oncol. 2006;24(25):4107-15.
- Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med. 2003;349:474-85.
- Floyd J, Mirza I, Sachs B, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. Semin Oncol. 2006;33(1):50-67.
- Koren G, Beatty K, Seto A, Einarson TR LM. The effects of impaired liver function on the elimination of antineoplastic agents. Ann Pharmacother. 1992;26(3):363-71.
- Ménard DB, Gisselbrecht C, Marty M, Reyes FDD. Antineoplastic agents and the liver. Gastroenterology. 1980;78(1):142-64.
- Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. J Am Acad Dermatol. 1999;40(3):367-98; quiz 399-400.
- Miller KK, Gorcey L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: A review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. J Am Acad Dermatol. 2014;71(4):787-94.
- 71. Cohen PR. Acral erythema: A clinical review. Cutis. 1993;51(3):175-179+197+202.
- Jacot W, Bessis D, Jorda E, Ychou M, Fabbro M, Pujol JL, Guillot B. Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours. Br J Dermatol. 2004;151(1):238-41.
- Busam KJ, Capodieci P, Motzer R, Kiehn T, Phelan D, Halpern AC. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C225. Br J Dermatol. 2001;144(6):1169-76.
- Jatoi A, Green EM, Rowland KMJ, Sargent DJ, Alberts SR. Clinical predictors of severe cetuximab-induced rash: observations from 933 patients enrolled in North Central Cancer Treatment Group Study N0147. Oncology. 2009;77(2):120-3.
- Kimyai-Asadi A, MH J. FOllicular toxic effects of chimeric anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab used to treat human solid tumors. Arch Dermatol. 2002;138(1):129-31.
- Van Doorn R, Kirtschig G, Scheffer E, Stoof TJ, Giaccone G. Follicular and epidermal alterations in patients treated with ZD1839 (Iressa), an inhibitor of the epidermal growth factor receptor. Br J Dermatol. 2002;147(3):598-601.

Urgências Oncológicas

Laura Testa Daniel da Motta Girardi Pedro Antonio Hermida de Viveiros Saulo Brito Silva Vanessa Montes Santos

SUMÁRIO

Neutropenia febril, 474

Definições, 474

Etiologia e fisiopatologia, 475

Diagnóstico, 475

Tratamento, 476

Síndrome de compressão medular maligna, 476

Quadro clínico, 477

Diagnóstico, 477

Tratamento, 477

Síndrome de veia cava superior, 477

Quadro clínico, 477

Diagnóstico, 478

Tratamento, 478

Síndrome da lise tumoral, 478

Introdução, 478

Patogênese, 478

Quadro clínico, 478

Definição e classificação, 479

Fatores de risco, 479

Profilaxia e tratamento, 479

Hipercalcemia da malignidade, 480

Introdução, 480

Patogênese, 480

Epidemiologia e diagnóstico, 480

Quadro clínico, 480

Tratamento, 481

Obstrução intestinal maligna, 481

Introdução, 481

Aspectos epidemiológicos, 481

Fisiopatologia, 481

Manifestações clínicas, 482

Diagnóstico, 482

Tratamento, 482

Manejo clínico, 483

Considerações finais, 484

Toxicidades gastrintestinais do tratamento oncológico, 484

Náuseas e vômitos, 485

Diarrela, 485

Mucosite, 488

Referências bibliográficas, 488

No Brasil, é incontestável que, hoje, o câncer é um problema de saúde pública. Segundo os dados mais atuais do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca), o número estimado de casos novos de câncer no Brasil para 2014/2015 é de aproximadamente 576 mil, incluindo os casos de câncer de pele não melanoma, que é o tipo mais incidente para ambos os sexos (182 mil casos novos), seguido de próstata (69 mil), mama feminina (75 mil), colón e reto (33 mil), pulmão (27 mil), estômago (20 mil) e colo do útero (15 mil)¹. Dessa forma, é imperativo que o profissional de saúde que estará em contato com serviço de emergência seja capacitado para atender a intercorrências oncológicas inerentes a portadores de dessa comorbidade, seja em hospitais especializados ou em hospitais de atendimento geral da população.

Neste capítulo serão abordadas as principais urgências e emergências oncológicas vivenciadas em ambiente de pronto atendimento. Será abordado o manejo da neutropenia febril, síndrome de compressão medular, síndrome de compressão da veia cava, síndrome de lise tumoral, hipercalcemia da malignidade e obstrução intestinal maligna. Além disso, pela prevalência e importância em atendimentos de emergência, também será abordado o manejo dos principais efeitos colaterais no trato gastrintestinal, como mucosite, náuseas, vômitos e diarreia, de pacientes em tratamento quimioterápico.

Neutropenia febril

Neutropenia febril é uma importante complicação em pacientes com câncer em quimioterapia e representa uma toxicidade potencialmente letal a este tipo de tratamento oncológico².

A abordagem dos casos de neutropenia febril começou a mudar na década de 1960, quando evidências mostraram que o uso de antibioticoterapia empírica reduzia a mortalidade secundária a infecções³.

Definições

A definição de febre em neutropênicos é uma medida isolada de temperatura oral maior ou igual a 38,3°C ou a persistência de temperatura maior que 38°C por mais de uma hora. A definição de neutropenia é determinada pela contagem absoluta de neutrófilos menor que 1.500/mm³ ou uma contagem absoluta de neutrófilos que tende a cair para menos de 500/mm³ nas 48 horas seguintes, sendo considerada neutropenia grave uma contagem absoluta de neutrófilos menor que 500/mm³(3,4).

Etiologia e fisiopatologia

O foco de infecção em pacientes com neutropenia febril pode ser identificado em cerca de 20 a 30% dos pacientes. Bactérias Gram-positivas são os principais patógenos causadores de infecções nestes casos. Os patógenos Gram-positivos mais comumente encontrados são Staphylococcus epidermidis (o mais comum), Staphylococcus aureus e Streptococcus sp. Embora a maior prevalência seja de bactérias Gram-positivas, a maior parte dos quadros de sepse grave e choque séptico são decorrentes de infecções por Gram-negativos. O Quadro 1 mostra os principais patógenos relacionados a infecções em casos de neutropenia febril^{3,5}.

A patogênese da neutropenia febril é justificada por fatores de risco que predispõem a tal quadro, como os efeitos diretos dos quimioterápicos sobre a barreira das mucosas, principalmente em trato gastrintestinal, o que permite que a flora endógena alcance a corrente sanguínea, além de efeitos sobre o sistema imune que levam ao estado de imunossupressão.

Diagnóstico

Todos os quadros de neutropenia febril em pacientes oncológicos devem receber antibioticoterapia como tratamento inicial, logo após a coleta de culturas, mesmo que a investigação quanto ao foco mais provável para a infecção ainda não esteja completa⁴.

A avaliação inicial deve conter anamnese e exame físico detalhados, que podem ajudar a identificar o foco da infecção vigente, além de exames laboratoriais que devem conter hemograma completo, transaminases hepáticas, ureia e creatinina séricas, eletrólitos, bilirrubinas, análise de sedimento urinário e culturas.

Pacientes considerados de baixo risco devem realizar ao menos radiografia de tórax, e aqueles classificados como de alto risco devem realizar tomografia computadorizada de tórax em razão da sua maior sensibilidade para detectar alterações pulmonares em pacientes neutropênicos⁶.

A avaliação de risco de complicações também deve ser usada como ferramenta na abordagem inicial dos pacientes com neutropenia febril. O escore de risco da Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC), mostrado na Tabela 1, pode ser usado para

Culturas de microrganismos mais comuns	Culturas de microrganismos menos comuns	Microrganismos adicionais
Bactérias Gram-negativas	Bactérias Gram-negativas	Fungos
Escherichia coli	Proteus spp	Cryptococcus spp
■ Klebsiella spp	Haemophilus spp	Histoplasma capsulatum
Enterobacter spp	■ Serratia spp	■ Coccidioides spp
Pseudomonas aeruginosa	Neisseria meningitidis	■ Mucorales
Citrobacter spp	Capnocytophaga canimorsus	■ Pneumocystis jirovecii (antigo P. carinii)
Acinetobacter spp	■ Legionella spp	Vírus
Stenotrophomonas maltophilia	Moraxella spp	Herpes simplex vírus 1,2
Bactérias Gram-positivas	Bactérias Gram-positivas	Varicela-zóster vírus
Coagulase-negative staphylococci	■ Bacillus spp	■ Citomegalovírus
Staphylococcus aureus	Listeria monocytogenes	Vírus Epstein-Barr
■ Enterococcus spp	■ Stomatococcus spp	Herpes vírus humano 6
 Viridans grupo streptococci 	Corynebacterium jeikeium	■ Enteroviruses
Streptococcus pneumoniae		■ Vírus sincicial respiratório
Streptococcus pyogenes		■ Influenza
Outras bactérias		Parainfluenza
Clostridium difficile		Outros
Anaerobes		■ Babesia spp
Mycobacteria		 Plasmodium spp (causador da malária)
Fungos		■ Toxoplasma spp
■ Aspergillus spp		Strongyloides stercoralis
■ Candida spp		Nocardia spp

classificar o risco dos pacientes com neutropenia, o que será importante na definição do tratamento⁷.

Tratamento

Neutropenia febril deve ser considerada uma emergência médica, sendo recomendado que a antibioticoterapia comece em até 60 minutos após a chegada do paciente ao pronto-socorro, logo após a coleta de culturas^{8,9}.

Pacientes classificados como de baixo risco (escore de risco MAASC) podem receber antibioticoterapia por via oral com a combinação de fluoroquinolonas (p. ex., ciprofloxacino 750 mg, duas vezes ao dia ou levofloxacino 750 mg, uma vez ao dia) e betalactâmicos (amoxicilina e clavulanato 500/125 mg, três vezes ao dia). Pacientes que estejam recebendo fluoroquinolonas como profilaxia não devem receber este antibiótico como terapia inicial empírica em caso de neutropenia febril. A duração da antibioticoterapia em pacientes de baixo risco e com hemoculturas negativas depende da recuperação da contagem absoluta de neutrófilos. Para aqueles que já apresentam mais que 500 neutrófilos/mm3, o antibiótico deve ser mantido até que o paciente esteja afebril por ao menos 48 horas. Já entre aqueles que ainda não apresentaram recuperação de neutrófilos a antibioticoterapia deve ser mantida até que o paciente esteja afebril por cinco a sete dias^{3,4}.

Em pacientes de alto risco a terapia inicial consiste de antibioticoterapia com beta-lactâmico com ação antipseudomonas, sendo opções cefepime, meropenem, imipenem ou piperacilina-tazobactam. Aqueles pacientes com fatores de risco para infecções por gram-positivos, como os apresentados no Quadro 2, devem receber também vancomicina no esquema antimicrobiano inicial.

Após 72 horas do início da antibioticoterapia, caso o paciente esteja afebril e ainda não haja um foco definido, deve-se manter a terapia antimicrobiana até completar cinco dias afebril, sendo que os neutrófilos devem estar acima de 500 células/mm³ há pelo menos 2 dias consecutivos. Caso já haja foco definido, manter antibioticoterapia pelo tempo preconizado para tratamento do foco identificado. No entanto, se paciente permanecer febril após 72 horas, associar vancomicina ou ampliar espectro an-

Quadro 2. Indicação de vancomicina no esquema inicial	
Instabilidade hemodinâmica	
Mucosite grave	
Infecção relacionada a cateter	
Profilaxia antibiótica com quinolona	
Colonização prévia por germe sensível somente à vancomicina	
Cultura positiva para Gram-positivo antes da determinação final do oe	me

timicrobiano conforme o foco, caso este já seja conhecido. A reavaliação de culturas e exames laboratoriais e de imagem deve ser feita neste momento.

Após 96 horas do início da antibioticoterapia, caso o paciente permaneça febril, trocar cefepima ou piperacilina-tazobactam por carbapenêmicos naqueles que não tiverem foco definido ou ampliar espectro antimicrobiano conforme o foco, caso este já seja conhecido.

Após 120 horas do início da antibioticoterapia, caso o paciente permaneça febril, deve-se associar antifúngicos e avaliar a presença de focos fechados com exames de imagem (p. ex., tomografia computadorizada de seios da face)^{4,7}.

O uso rotineiro de fator estimulador de colônias de granulócitos nos quadros de neutropenia febril não é recomendado, já que não mostrou benefício em sobrevida nestes casos. Seu uso deve ser avaliado de forma individualizada^{3,4,10}.

Síndrome de compressão medular maligna

A síndrome de compressão medular (SCM) é uma apresentação muitas vezes catastrófica em casos de neoplasia maligna. Pode afetar de modo importante a qualidade de vida e o diagnóstico exige uma rápida tomada de decisão envolvendo múltiplos especialistas.

É causada mais comumente pelo crescimento de metástases ósseas ou epidurais. Origina-se de neoplasias de tecidos sólidos (p. ex., próstata, mama, pulmão) ou mesmo hematológicos (p. ex., mieloma múltiplo, linfomas), quando há deslocamento ou encarceramento compressivo do saco dural, envolvendo a medula espinhal ou a cauda equina^{11,12}.

Portador de tumor sólido ou ausência de infecção fúngica Ausência de desidratação Não hospitalizado ao aparecimento da febre Idade menor que 60 anos	Pontos
Ausência de hipotensão Ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica Portador de tumor sólido ou ausência de infecção fúngica Ausência de desidratação Não hospitalizado ao aparecimento da febre Idade menor que 60 anos	5
Ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica Portador de tumor sólido ou ausência de infecção fúngica Ausência de desidratação Não hospitalizado ao aparecimento da febre Idade menor que 60 anos	3
Ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica Portador de tumor sólido ou ausência de infecção fúngica Ausência de desidratação Não hospitalizado ao aparecimento da febre Idade menor que 60 anos	5
Ausência de desidratação Não hospitalizado ao aparecimento da febre Idade menor que 60 anos	4
Não hospitalizado ao aparecimento da febre Idade menor que 60 anos	4
Idade menor que 60 anos	3
	3
* O ricco á definido nelo cometário dos nentes: > 21; heiro deso / 21; elto ricco	2
 O risco é definido pelo somatório dos pontos: ≥ 21; baixo risco, < 21; alto risco. 	

Muitas vezes, resulta do crescimento de uma massa vertebral que cresce e comprime o saco dural anteriormente, afetando a medula óssea. Outros mecanismos são a destruição óssea pelo tumor, causando colapso de corpo vertebral ou desprendimento de fragmentos ósseos. Mais raramente, origina-se do crescimento tumoral através do forâmen intervertebral^{11,12}.

Entre os mecanismos de lesão neural causadas pela compressão estão a isquemia/hipóxia, a resposta inflamatória e o edema citotóxico¹².

Quadro clínico

As queixas álgicas são as mais comuns. A maioria dos pacientes se apresenta com dor, que pode ser súbita ou progressiva (evoluindo de semanas a meses). Pode ser localizada ou irradiar-se por compressão radicular. Muitas vezes a dor costuma piorar com decúbito dorsal horizontal. Não é raro que a dor preceda o déficit neurológico em muitas semanas¹¹⁻¹³.

O déficit motor é o segundo sintoma mais comum. Mais da metade dos pacientes são incapazes de deambular na consulta. O déficit motor pode está associado a alterações sensoriais, mas estas costumam ocorrer mais tardiamente, pela natureza anatômica da maior parte das compressões^{11,12}.

Outro achado que costuma ocorrer mais tardiamente é a disfunção autonômica, que resulta em retenção urinária e perda de controle esfincteriano. Este é um indicador de mal prognóstico para possibilidade de recuperação do déficit neurológico^{11,12}.

Diagnóstico

A suspeita clínica da SCM exige confirmação por imagem. O método de escolha para diagnóstico é a ressonância magnética (RM). Importante ressaltar a necessidade de estender o exame para toda a coluna, mesmo que o exame clínico permita inferir o nível de compressão medular. Ao diagnosticar-se a compressão medular, em até metade dos pacientes já é possível identificar o acometimento de mais de uma área de medula^{12,13}.

A tomografia computadorizada (TC) está indicada quando a RM não estiver disponível ou houver contraindicação médica ao exame.

Tratamento

A decisão da modalidade terapêutica sofre interferência da extensão da doença (definida pelo exame de imagem), do diagnóstico etiológico e do prognóstico do paciente. A decisão deve ser compartilhada entre a oncologia clínica ou hematologia, radioterapia e equipe cirúrgica especializada para definir se há indicação cirúrgica, de radioterapia, quimioterapia ou cuidados paliativos exclusivos. O tratamento tem como objetivos controlar a dor, preservar ou até melhorar a função neurológica^{13,14}. No manejo inicial, está indicada terapia medicamentosa com corticosteroides. Admite-se aplicação de dexametasona em bolo (10 a 100 mg, EV) e manutenção (16 a 100 mg, que pode ser VO). Existe a tendência a se utilizar as menores doses deste espectro, por não haver superioridade comprovada nas doses mais altas. A corticoterapia está indicada para aqueles que apresentam algum tipo de déficit neurológico, por retardar a sua progressão 13,14.

Após manejo inicial, define-se então a indicação de um procedimento cirúrgico (p. ex., descompressão anterior, laminectomia, estabilização de vértebra) e/ou radioterapia^{14,15}.

A cirurgia continua sendo o único método capaz de resolver a compressão de modo imediato e oferecer estabilização mecânica de uma coluna vertebral enfraquecida por fraturas. A indicação é favorecida em pacientes com sítio único de compressão, piora neurológica rápida, instabilidade vertebral ou fraturas e tumores sabidamente radiorresistentes¹⁴.

A radioterapia é o tratamento de escolha para a paliação de sintomas naqueles pacientes para os quais não se indica a cirurgia. Costuma ser efetiva na prevenção de crescimento do tumor e da piora do déficit neurológico. Está também indicada para estabilização da lesão após recuperação de procedimento cirúrgico¹⁶.

Síndrome de veia cava superior

A síndrome de veia cava superior (SVCS) define-se pelo conjunto de sinais e sintomas decorrentes da obstrução da própria. Advem, na maioria das vezes, de causa neoplásica, quase sempre pela compressão extrínseca da veia cava por uma massa. Entre as causas não neoplásicas estão a mediastinite fibrosante e a trombose predisposta por dispositivos endovasculares (p. ex., cateteres, marca-passos).

Entre as neoplasias que mais comumente causam a SVCS estão o câncer de pulmão e os linfomas. Entre causas menos frequentes encontram-se os tumores germinativos, o timoma e outros tumores metastáticos no tórax¹⁷.

Quadro clínico

A intensidade da apresentação depende do grau de estreitamento, mas também da velocidade de instalação da obstrução. São sinais comuns estase venosa e edema de face e pescoço, pletora facial e edema de membros superiores. Podem ser notados sinais clínicos de disfunção leve como dificuldade na abertura ocular pelo edema facial e alterações visuais pelo edema ocular. À medida que o quadro clínico progride, o paciente pode queixar-se de cefaleia, tontura e disfagia^{17,18}.

São sinais de maior gravidade a confusão mental (edema cerebral significativo), a dispneia e o estridor laríngeo (edema de laringe grave), a síncope e a hipotensão (relacionados à redução do débito cardíaco)^{17,18}.

Diagnóstico

A TC de tórax com contraste pode definir o nível do bloqueio venoso com exatidão e permite identificar o mecanismo da obstrução (compressão extrínseca, trombo ou invasão direta), sendo o exame mais importante na prática clínica.

É importante salientar que a presença de compressão de veia cava não parece alterar o prognóstico da doença de base e é poucas vezes letal. Já para definir o tratamento, é importante definir a etiologia da SVCS (diagnóstico anatomo-patológico). A investigação etiológica pode exigir desde métodos menos invasivos, como biópsia excisional de linfonodo acometido, até medidas mais invasivas como broncoscopia, mediastinoscopia ou até toracotomia.¹⁷

Tratamento

O tratamento é definido pela gravidade do quadro clínico. Como medidas gerais, recomenda-se manter decúbito elevado, evitar balanço hídrico positivo e oferecer oxigênio suplementar se houver hipoxemia. Deve-se evitar a punção venosa dos membros superiores. Não há evidência de benefício para uso de corticosteroides, exceto para linfomas. A anticoagulação está indicada apenas quando existir evidência de trombose^{13,17,18}.

Quando existe risco à vida (definido por sinais clínicos de gravidade citados anteriormente), o stent endovascular é a terapia de primeira escolha, resultando em melhora importante dos sintomas dentro de 48 a 72 horas^{17,18}.

Estabilizado o quadro, uma vez que se desconheça a doença de base, deve-se realizar biópsia para definir o melhor esquema terapêutico. O tratamento baseado em quimio- ou radioterapia costuma apresentar resposta com alívio dos sintomas, dentro de poucas semanas 13,17,18.

Síndrome da lise tumoral

Introdução

A síndrome da lise tumoral é uma emergência oncológica caracterizada por um grupo de alterações metabólicas decorrentes da lise de grandes quantidades de células neoplásicas em rápida proliferação, ocasionando a liberação de componentes intracelulares para a circulação sistêmica.

Observada mais frequentemente após o início da terapia citotóxica em pacientes com neoplasias hematológicas de alto grau, como linfoma de Burkitt e leucemia linfoblástica aguda, tal complicação pode ocorrer mesmo espontaneamente, assim como em outras neoplasias, caracteristicamente com grande volume tumoral e alta responsividade aos tratamentos oncológicos. Com o desenvolvimento de novas terapias-alvo efetivas, esta síndrome tem sido descrita em cânceres que raramente eram associados, como o câncer colorretal,

o carcinoma hepatocelular, a leucemia mieloide crônica, entre outros.

Identificar as causas e os pacientes de risco é fundamental para instituir a profilaxia apropriada e impedir o surgimento das complicações da síndrome. O atraso no reconhecimento e no início do tratamento pode ser ameaçador à vida.

Patogênese

Após sofrer lise, as células cancerígenas liberam grande quantidade de potássio, fósforo e ácidos nucleicos. A destruição celular também libera citocinas que causam síndrome de resposta inflamatória sistêmica, podendo levar à disfunção de múltiplos órgãos e sistemas.

A síndrome da lise tumoral ocorre quando mais ácidos nucleicos, fosfato, potássio e citocinas são liberados durante a lise celular do que a capacidade homeostática para processar e excretar estes materiais, resultando em hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipercalemia, uremia e o quadro clínico associado a esta síndrome.

Hiperuricemia resulta do catabolismo dos ácidos nucleicos intracelulares, que são catabolizados em hipoxantina, xantina e finalmente em ácido úrico pela enzima xantina oxidase. A precipitação de cristais de ácido úrico e xantina no sistema coletor renal causa obstrução, que pode ser agravada em caso de condições ácidas locais e baixo fluxo de filtração urinária. Mecanismos independentes da formação de cristais podem levar à lesão pela hiperuricemia, como a indução de vasoconstricção, perda dos mecanismos de autorregulação sanguínea renal, lesão por oxidação e inflamação¹⁹.

Hiperfosfatemia é gerada pela rápida liberação de fosfatos intracelulares das células malignas que geralmente contêm concentração até quatro vezes maior destes ânions do que as células normais. Também podem ocasionar lesão renal aguda após a precipitação na forma de sais de cálcio nos túbulos renais, além do risco aumentado de precipitação no músculo cardíaco levando a arritmias. A concentração sérica de cálcio rapidamente decresce conforme ocorre precipitação com fosfato, podendo gerar hipocalcemia sintomática²⁰.

Hipercalemia resulta da incapacidade renal de excretar a liberação maciça do conteúdo intracelular de potássio liberado pelas células tumorais que sofreram lise, podendo ser exacerbado pela disfunção renal aguda ocasionada pela deposição dos cristais de ácido úrico, precipitação de fosfato de cálcio, cristalização de xantina, além da resposta inflamatória sistêmica.

Quadro clínico

Hipocalcemia é uma das manifestações clínicas mais sérias da síndrome da lise tumoral, podendo levar a câimbras musculares, irritabilidade neuromuscular (tetania), convulsões, arritmias cardíacas e hipotensão. Em casos graves de hiperfosfatemia, pode haver náusea, vômitos, diarreia, letargia ou convulsões. Níveis elevados de potássio sérico podem levar a sintomas neuromusculares, como câimbras e parestesias, além de produzir arritmas, como taquicardias ventriculares, fibrilação ou parada cardíaca²¹.

Manifestações agudas decorrentes da lesão renal podem incluir hematúria, edema, hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva.

Definição e classificação

A definição proposta por Cairo-Bishop, em 2004, classifica a síndrome da lise tumoral como laboratorial, caso apresente duas ou mais das seguintes alterações laboratoriais ocorrendo três dias antes ou até sete dias após o início da terapia: hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia ou hipercalemia. Síndrome da lise tumoral clínica está presente quando se tem o quadro laboratorial definido acompanhado de ao menos uma das seguintes alterações clínicas: aumento da creatinina sérica (≥ 1,5 vezes o limite superior da normalidade), convulsão, arritmia cardíaca, óbito¹9.

Modificações neste sistema de definição e classificação a fim de aumentar a acurácia do diagnóstico propõem que as alterações laboratoriais definidoras tenham de estar presente simultaneamente e não decorrerem diretamente dos agentes terapêuticos utilizados, evitando assim, falsos-positivos. Além disso, alguns autores sugerem que a hipocalcemia sintomática seja critério definidor da síndrome clínica²¹.

Fatores de risco

A identificação dos pacientes de risco para o desenvolvimento da síndrome da lise tumoral é o fator mais importante para realizar a profilaxia adequada e evitar o surgimento de complicações. Alguns autores propuseram estratificações de risco para guiar condutas padronizadas, porém ainda persistem diferenças entre elas sem que se tenha uma universalmente aceita ou que tenha sido validada em estudos prospectivos.

Os pacientes que não apresentam síndrome da lise tumoral cínica ou laboratorial geralmente são avaliados quanto aos seguintes fatores de risco: potencial de lise celular, volume tumoral e condições clínicas agravantes²¹.

Quimiossensibilidade e alta taxa de proliferação celular são fatores intrínsecos das neoplasias que definem alto potencial de lise celular, como evidenciado nos linfomas não Hodgkin clinicamente agressivos, nas leucemias agudas linfoblásticas, nos tumores germinativos e nos cânceres de pulmão de pequenas células, por exemplo. Pacientes com massas tumorais extensas (geralmente, > 10 cm), leucemias com leucocitose expressiva (> 100.000), e tumores bulky por infiltração metastática de órgãos viscerais ou da medula óssea por neoplasias hematológicas, apresentam grande volume celular passível de sofrer lise. Em casos duvidosos quanto à gravidade do potencial de lise celular e do volume tumoral, dosagem sérica da enzima desidrogenase lática acima de duas vezes o valor da normalidade e do ácido úrico sérico acima da normalidade no momento da apresentação diagnóstica ajudam na definição do caso conferindo risco elevado²¹.

Condições clínicas agravantes que conferem alto risco do desenvolvimento da síndrome de lise tumoral são nefropatia preexistente, exposição prévia a nefrotoxinas, oligúria, pH urinário ácido, desidratação e hipotensão.

Profilaxia e tratamento

Hidratação endovenosa agressiva (2 a 3 L/m²/dia) é o pilar da profilaxia. Tem como objetivo aumentar a perfusão e a filtração renal, diminuindo o risco da precipitação de ácido úrico ou fosfato de cálcio nos túbulos renais. A alcalinização urinária é desaconselhada, pois, apesar de aumentar a solubilidade do ácido úrico, diminui a solubilidade dos cristais de fosfato de cálcio, xantina e hipoxantina, agravando a deposição destes nos tecidos. Além disso, a hidratação com solução salina e manutenção de diurese adequada (2 mL/kg/hora) é suficiente para prevenir lesão dependente de precipitação de ácido úrico¹⁹.

O alopurinol diminui a formação de ácido úrico bloqueando o metabolismo da hipoxantina e da xantina por meio da inibição competitiva com a xantina oxidase. É aplicado 2 a 3 dias antes do início da terapia citotóxica e administrado por via oral na dose de 300 mg/m²/dia nos pacientes com baixo risco de desenvolver síndrome da lise tumoral e que não apresentem hiperuricemia na apresentação. Em razão da inibição da via do citocromo p450 e alteração no metabolismo de algumas drogas, deve ser tomado o cuidado em reduzir 50 a 75% da dose total diária de alopurinol no caso de administração dos seguintes agentes citotóxicos: azatioprina, 6-mercaptopurina e 6-tioguanina (Figura 1).

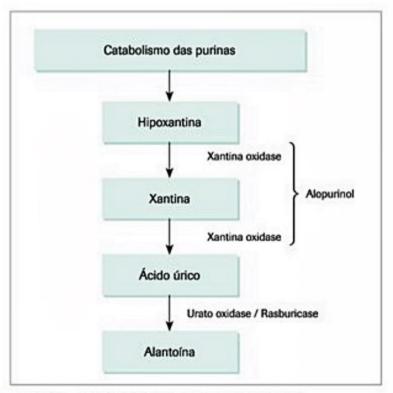


Figura 1. Mecanismo de ação dos hipouricemiantes.

Nos casos de risco intermediário/alto, ou com hiperuricemia positiva na apresentação, é recomendado a profilaxia com rasburicase, um análogo recombinante do urato oxidase capaz de catabolizar o ácido úrico existente em alantoína, que é um composto mais solúvel na urina. Toxicidades possíveis com o uso desta medicação incluem reações alérgicas de hipersensibilidade, meta-hemoglobinemia e anemia hemolítica em pacientes com deficiência da enzima glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD)¹⁹.

Pacientes que desenvolvem síndrome da lise tumoral devem receber suporte intensivo com monitoração cardíaca contínua, dosagens de eletrólitos, creatinina e ácido úrico a cada seis horas, idealmente. O manejo efetivo envolve o uso da rasburicase, a correção dos distúrbios eletrolíticos e a hidratação endovenosa cautelosa para não causar congestão, mas suficiente para obter diurese satisfatória e evitar a obstrução tubular por cristais de ácido úrico, podendo utilizar-se de diuréticos de alça, se necessário. A correção da hipocalcemia assintomática deve ser desestimulada até que se corrija a hiperfosfatemia por meio de resinas de troca via oral, pois pode haver aumento da precipitação de fosfato de cálcio nos túbulos renais e tecidos orgânicos. Nos casos de persistência de oligúria/anúria e dos distúrbios eletrolíticos, a terapia de substituição renal por hemodiálise deve ser estimulada precocemente visto o prognóstico excelente de recuperação da função renal, caso haja redução rápida das concentrações de ácido úrico sérico e fosfato, que perpetuam o dano renal19.

Hipercalcemia da malignidade

Introdução

A hipercalcemia da malignidade é uma urgência oncológica que pode levar a disfunções renal e neurológica, progressivamente fatais. É reportada em 20 a 30% dos pacientes com câncer em algum momento da doença, e relacionada a prognóstico reservado independentemente do controle dos níveis de cálcio, pois desenvolve-se em estágios oncológicos avançados, com sobrevida média de 30 dias²².

Patogênese

Três mecanismos podem ocorrer, separadamente ou em associação, para explicar o aumento do cálcio sérico nos pacientes com neoplasias malignas: síntese de peptídeo PTH-símile ou PTHrP (parathyroid hormone-related protein), metástases osteolíticas e produção tumoral de 1,25-(OH)₂D (calcitriol).

Cerca de 80% dos casos de hipercalcemia da malignidade são decorrentes da ação do PTHrP, um peptídeo com homologia estrutural ao PTH e capacidade de ligação em um receptor comum (PTH1R), compartilhando mecanismos de atuação. Ocorre ativação da reabsorção óssea por meio do aumento da expressão de RANKL (ligante ativador do receptor de fator nuclear kB) nos osteoblastos, com consequente liberação de cálcio e fósforo na circulação sistêmica. Também há o aumento da reabsorção de cálcio na porção ascendente da alça de Henle e túbulo contorcido distal, além de inibição da reabsorção de fosfato no túbulo contorcido proximal. Diferente do paratormônio, o PTHrP não aumenta a atividade da enzima 1-alfa-hidroxilase, que produz 1,25-(OH)₂D (calcitriol) e aumenta a absorção intestinal de cálcio²³.

As células tumorais das metástases osteolíticas ativam osteoclastos por meio da produção local de PTHrP independentemente do aumento sérico. A atuação parácrina deste peptídeo e de citocinas, como a IL-6, IL-8, IL-1 e VEGF, produz um microambiente propício para o desbalanço entre formação e reabsorção óssea, com consequente liberação cálcio e fosfato²⁴.

Um mecanismo menos frequente de hipercalcemia maligna é a produção de 1,25-(OH)₂D decorrente da ação da enzima 1-alfa-hidroxilase presente em linfomas e, menos frequentemente, disgerminomas de ovário. Essa enzima atua em indivíduos normais por meio da conversão renal de calcidiol (25-hidroxi-vitamina D) em calcitriol (1,25-hidroxi-vitamina D), o metabólito mais ativo da vitamina D, capaz de aumentar a absorção intestinal de cálcio. Em situações fisiológicas, a ação desta enzima está controlada pela concentração sérica de PTH, cálcio e fósforo, estando independente deste controle nos casos de produção pelas células malignas²³.

Epidemiologia e diagnóstico

Pacientes com hipercalcemia dependente de aumento do PTHrP são principalmente carcinomas espinocelulares (pulmão, colo do útero, cabeça e pescoço), carcinomas de rim, bexiga, mama ou ovário. As principais neoplasias responsáveis pelas lesões ósseas líticas são o câncer de mama e pulmão, com menor frequência para mieloma múltiplo, melanoma, leucemia aguda linfoblástica (LLA) e linfoma não Hodgkin²².

Hipercalcemia da malignidade deve ser suspeitada em qualquer paciente com alguma neoplasia maligna evidente, geralmente um tumor sólido, ou qualquer hipercalcemia de início recente. Os níveis de PTH e 1,25-dihidroxivitamina D encontram-se suprimidos por conta da regulação negativa que a hipercalcemia causa nas células produtoras de paratormônio. Testar o PTHrP geralmente não é necessário para diagnóstico nos casos de pacientes com alguma malignidade conhecida. Em pacientes com neoplasia maligna e hiperparatireoidismo, pode ser necessária a dosagem do PTH e do PTHrP para esclarecimento diagnóstico.

Quadro clínico

Os sintomas variam de acordo com o valor da calcemia e a velocidade da elevação. Pacientes com aumento sérico moderado (12 a 14 mg/dL) podem apresentar poliúria, polidipsia, anorexia, náusea e constipação. Vômitos e diabete insípido nefrogênico podem levar à depleção de volume e agravamento da função renal, com exacerbação da hipercalcemia. Elevações maiores geram agitação psicomotora, confusão mental e até mesmo coma.

Hipercalcemia aguda diminui o potencial de ação das células miocárdicas, ocasionando encurtamento do intervalo QT e predispondo ao surgimento de arritmias. Geralmente não há alterações específicas no exame físico a não ser as relacionadas à doença maligna de base e à desidratação.

Tratamento

Pacientes com quadro assintomático ou oligossintomático, geralmente com cálcio sérico < 12 mg/dL (3mmol/L) e elevação insidiosa, não necessitam de tratamento imediato, devendo-se manter atenção quanto a fatores que possam agravar a hipercalcemia, como uso de diuréticos tiazídicos e carbonato de lítico, desidratação e dieta rica em cálcio (> 1.000 mg/dia).

O tratamento inicial consiste de hidratação inicial com bolo de solução fisiológica e manutenção de 200 a 300 mL/h, porém com ajuste conforme comorbidades e risco de congestão, devendo-se manter diurese entre 100 a 150 mL/hora. Em razão da falta de evidência que apoie e ao risco de desenvolvimento de insuficiência renal, o uso de diuréticos de alça para promover calciurese não é recomendado de rotina²⁵.

Os pacientes com hipercalcemia grave, definida como concentração superior a 14 mg/dL, presença de alteração neurológica ou insuficiência renal atribuída à hipercalcemia, devem ser tratados com ácido zoledrônico (4 mg, em 30 minutos) ou pamidronato endovenoso (60 a 90 mg, em 4 horas), com correção de dose em caso de insuficiência renal (contraindicados em ClCr < 30 mL/minuto). O tempo médio para atingir a normocalcemia e mantê-la de forma sustentada é pouco menor com o uso do ácido zoledrônico, sendo este a terapia de escolha²⁵.

Calcitonina intramuscular ou subcutânea pode ser utilizada como terapia inicial adjuvante da inibição osteoclástica com início do efeito em poucas horas, porém com necessidade de reavaliação da resposta em razão da possibilidade de taquifilaxia. Corticosteroides (dose equivalente a 40 a 60 mg de prednisona) são a terapia de escolha para pacientes com hipercalcemia mediada pela 1,25(OH)2D por causa da inibição da enzima 1-alfa-hidroxilase. Também inibem a reabsorção osteoclástica por diminuir a secreção tumoral de citocinas e podem ser utilizados juntamente com outras terapias hipocalcêmicas em caso de outros mecanismos de hipercalcemia da malignidade²⁵.

O denosumabe é um anticorpo monoclonal direcionado para o RANKL, atualmente aprovado para tratamento da osteoporose e com estudos promissores em casos de hipercalcemia maligna refratária ao uso de bisfosfonatos. Não sofre excreção renal e, portanto, não é contraindicado a pacientes com *clearance* de creatinina < 30 mL/minuto²⁶.

Obstrução intestinal maligna

Introdução

Obstrução intestinal maligna (OIM) é uma complicação já bem conhecida do paciente oncológico, definida pelo conjunto de critérios estabelecidos em consenso internacional: (a) evidência clínica de obstrução intestinal por anamnese e exame físico; (b) obstrução além do ligamento de Treitz; (c) presença de neoplasia intra-abdominal ou neoplasia extra-abdominal com evidente acometimento peritoneal; e (d) ausência de possibilidade de cura²⁶.

A sintomatologia causada por essa patologia, que ocorre mais frequentemente no paciente com neoplasia avançada do tratado gastrintestinal e ginecológico, envolve a incapacidade de ingestão de alimentos sólidos e líquidos, dor abdominal grave, náuseas e vômitos impactando consideravelmente a qualidade de vida²⁷.

Múltiplas modalidades de tratamento podem ser usadas para alívio dos sintomas, incluindo procedimentos cirúrgicos, procedimentos endoscópicos, terapias oncológicas e medicamentosas, embora não exista um consenso que defina a melhor maneira de conduzir esses pacientes²⁸.

Aspectos epidemiológicos

Estima-se que a prevalência global de OIM seja de 3 a 15% do total de pacientes oncológicos chegando a 20 a 50% dos pacientes com neoplasia de ovário e 10 a 29% dos pacientes com câncer colorretal²⁹.

As neoplasias primárias mais frequentemente envolvidas com obstrução intestinal maligna estão descritas na Tabela 2²⁹.

Fisiopatologia

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no surgimento da obstrução intestinal maligna são decorrentes do crescimento tumoral levando à compressão extrínseca das alças intestinais, obstrução endoluminal, infiltração intramural e infiltração mesentérica extensa²⁹.

Outros fatores não diretamente relacionados ao crescimento da neoplasia também podem contribuir para

Tabela 2. Neoplasias obstrução intestinal mal	primárias mais frequentes associadas com igna
Cólon	25-40%
Ovário	16-29%
Estômago	6-19%
Pâncreas	6-13%
Bexiga	3-10%
Endométrio	3-11%
Mama	2-3%
Melanoma	3%

o surgimento da sintomatologia da doença: neuropatia paraneoplásica, disfunção intestinal induzida por opioide, doença inflamatória intestinal, desidratação, trombose mesentérica e aderências pós-operatórias²⁹.

A retenção de fluidos e gases na alça intestinal proximal ao ponto de obstrução leva ao aumento da pressão intraluminal, que por sua vez desencadeia uma resposta inflamatória por diferentes mediadores (prostaglandinas, substância P, peptídeo vasointestinal ativo, somatostatina e acetilcolina), causando aumento do peristaltismo e hipersecreção das células das criptas intestinais. As consequências desse fenômeno são o aparecimento de edema das alças intestinais, aumento da secreção endoluminal e da pressão intraluminal perpetuando o processo fisiopatológico²⁹ (Figura 2).

Manifestações clínicas

O entendimento da fisiopatologia da OIM permite a compreensão das manifestações clínicas dessa doença: náuseas, vômito e distensão abdominal ocorrem em praticamente 100% dos pacientes e são decorrentes do aumento da secreção endoluminal associada à obstrução mecânica do tumor. A dor abdominal pode ser em caráter de cólica pelo aumento do peristaltismo ou até mesmo contínua pela distensão abdominal e infiltração tumoral. A parada de eliminação de gases e fezes é a regra da OIM sendo que a eliminação de pequena quantidade de fezes e gases caracteriza o quadro de suboclusão²⁹.

Diagnóstico

O diagnóstico da OIM é realizado por meio do quadro clínico compatível complementado por exames de imagem do abdome.

A radiografia de abdome na posição ortostática é suficiente na maioria das vezes. Os sinais radiológicos consistem de distensão de alças intestinais proximais ao nível da obstrução com presença de nível hidroaéreo e ausência ou diminuição de gases em segmentos mais distais do trato gastrintestinal²⁹.

Exames de imagem mais sofisticados como a TC e a RN podem trazer informações adicionais, como a determinação e o número de pontos de obstrução, fazer o diagnóstico de carcinomatose peritoneal e auxiliar na investigação da neoplasia primária quando esta não for conhecida na abertura do quadro. A sensibilidade e a especificidade da TC de abdome é de 93 e 100%, respectivamente, e da RN é de 93-95% e 63-100% respectivamente²⁹.

Tratamento

O tratamento dos pacientes com OIM deve ser individualizado e se basear no volume de doença oncológica, no prognóstico global do paciente, nas comorbidades e na possibilidade de tratamentos oncológicos específicos. As opções de tratamento incluem os procedimentos cirúrgicos, procedimentos endoscópicos, tratamento oncológico e tratamento medicamentoso paliativo.

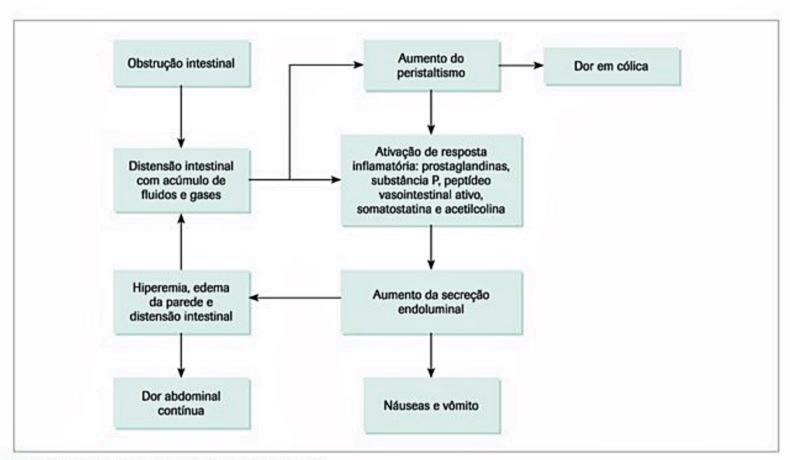


Figura 2. Fisiopatologia da obstrução intestinal maligna.

Tratamento cirúrgico

A cirurgia paliativa pode aliviar os sintomas de obstrução e permitir o restabelecimento da via alimentar. Entre os procedimentos possíveis de serem realizados nesses pacientes estão colostomia, ileostomia, jejunostomia, ressecação intestinal, *bypass*, lise de aderências e laparotomia exploradora. Entretanto, esses mesmos procedimentos estão relacionados a porcentagens elevadas de complicações (7 a 44%), mortalidade (6 a 44%) e reobstrução (6 a 47%)³⁰. Dessa forma, o tratamento cirúrgico em pacientes com doenças avançadas e no contexto de cuidados paliativos deve ser individualizado e cuidadosamente ponderado.

Tratamento endoscópico

O uso de stents vem aumentando nos últimos anos como alternativa ao tratamento endoscópico para pacientes com obstruções únicas do intestino delgado proximal ou do cólon, com índices de alívio dos sintomas obstrutivos de 80 a 90%, e com complicações como impactação de alimentos, reobstrução (18%), migração (5%), perfuração (1,2%) e necessidade de reintervenção²⁹. O tratamento endoscópico costuma ser indicado para pacientes com obstrução única e que não desejem ou não sejam candidatos à cirurgia paliativa.

Tratamento oncológico

O tratamento oncológico no paciente obstruído é controverso e ainda sem um papel claro definido em literatura. Alguns relatos de casos demonstram melhora dos sintomas com quimioterapia, porém com claro viés de publicação. Deve-se lembrar que a OIM, em geral, é uma manifestação de doença avançada e muitas vezes em pacientes já politratados. Devem ser ponderados a quimiossensibilidade da doença e a toxicidade da terapia antes de se indicar um tratamento antineoplásico específico³¹.

Tratamento medicamentoso

Os objetivos do tratamento medicamentoso de pacientes com OIM são o alívio das náuseas, do vômito e da dor abdominal, permitir ingestão de alimentos por via oral e favorecer a alta hospitalar. O tratamento é baseado no uso de analgésicos, antieméticos, corticosteroides e medicações antissecretoras.

A administração de analgésicos deve ser baseada na escala de dor da Organização Mundial da Saúde (OMS), de medicamentos como dipirona e paracetamol associados a opioides fracos e fortes e medicações adjuvantes. Entre as possibilidades de opioide forte, a morfina é a mais utilizada. As medicações analgésicas devem ser tituladas individualmente e administradas pela via mais confortável e eficiente, seja ela oral, intravenosa, subcutânea ou transdérmica²⁹.

As drogas antieméticas podem ser divididas em três grupos farmacológicos: anticolinérgicos, antagonistas da dopamina e da serotonina. A escopolamina é uma droga anticolinérgica de efeito central e periférico que confere propriedades antieméticas e antissecretora. A metoclopramida é um bloqueador do receptor de dopamina D2 em nível central e periférico com efeito antiemético e procinético. Por esse motivo, pacientes que vivenciam dor abdominal em cólicas, devido à obstrução mecânica e hiperperistaltismo, não devem receber essa droga pela possibilidade de piora da dor pelo efeito procinético. O haloperidol é uma medicação neuroléptica, antagonista de dopamina em nível central, com potente efeito antiemético e pouca sonolência, portanto, a principal medicação para controle das náuseas nos pacientes com OIM. O antagonista de serotonina ondansetrona também tem papel importante na paliação das náuseas e vômitos²⁹.

Uma metanálise publicada em 1999 demonstrou que o uso de corticosteroide, especialmente a dexametasona, na dose de 6 a 16 mg/dia, colaborou para o efeito antiemético e resolução da obstrução intestinal. Embora os resultados desta metanálise tenham sido fracos e sem relevância estatística, os autores concluem que essa medicação de baixo custo auxilia na paliação dos sintomas e deve fazer parte do arsenal terapêutico³².

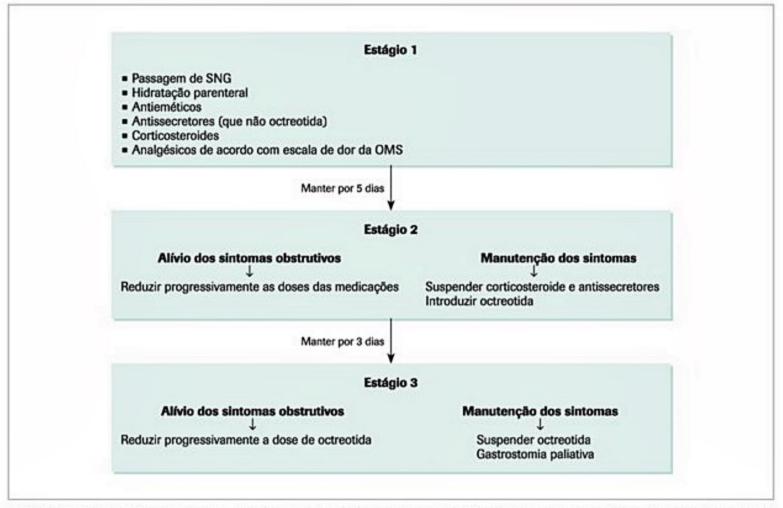
O racional para o uso de drogas antissecretoras é a redução da hipersecreção intestinal e, consequentemente, melhora dos sintomas de náuseas, vômitos e dor. As drogas anticolinérgicas, como a escopolamina, foram as medicações de escolha até a década de 1990 quando o uso do octreotida demonstrou melhor efeito antissecretor. Octreotida é um análogo da somatostatina cujo efeito antissecretivo se dá pela inibição da secreção do pepitídeo vasointestinal ativo. Essa atividade farmacológica reduz a retenção hidroeletrolítica na luz intestinal, reduz as secreções gástricas, o fluxo biliar, a motilidade intestinal e o edema parietal. Um artigo de revisão publicado em 2012 analisando o uso de octreotida em pacientes com OIM nos últimos 20 anos demonstrou o controle do vômito em mais de 60% dos pacientes independentemente do tipo e do nível da obstrução intestinal29,33.

Manejo clínico

O arsenal medicamentoso aliado a procedimentos cirúrgicos e endoscópicos são efetivos para o alívio do desconforto causado pela OIM, no entanto, não há consenso sobre a melhor maneira de se utilizar tais ferramentas. Esse fato motivou pesquisadores do Grenoble University Hospital Center a desenhar um protocolo para resposta rápida de alívio aos sintomas de pacientes com OIM, publicado em 2006 e que é seguido pela equipe de oncologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo³⁴.

Tal protocolo consiste de três estágios terapêuticos consecutivos a serem utilizados para pacientes com OIM não candidatos a procedimento cirúrgico ou endoscópico (Figura 3).

De acordo Laval et al., alívio ou resolução dos sintomas foi obtido em 62% dos pacientes ao final do estágio 1, outros 14% se beneficiaram após os estágio 2 e ao final do terceiro estágio o total de 90% dos pacientes apresentou alívio ou resolução dos sintomas obstrutivos³⁴.



■ Figura 3. Manejo clínico da obstrução intestinal maligna. Estágio 1: representa a primeira abordagem ao paciente com diagnóstico de OIM, estão indicados a passagem de sonda nasogástrica aberta, o controle da dor com analgésicos segundo a escala de dor da OMS, o uso de corticosteroides, antieméticos e medicações antissecretoras que não octreotida. Esse tratamento deve ser mantido por 5 dias³⁴. Estágio 2: em caso de melhora do desconforto ou resolução dos sintomas obstrutivos, a sonda nasogástrica deve ser retirada e a dose das medicações deve ser reduzida progressivamente. Por outro lado, na ausência de melhora dos sintomas obstrutivos, o corticosteroide e as medicações antissecretivas devem ser interrompidas e substituídas por octreotida na dose de 300 mcg/dia a 600 mcg/dia, a cada 8 horas. Esta segunda etapa tem duração de 3 dias³⁴. Estágio 3: em caso de alívio dos sintomas a dose de octreotida deve ser reduzida gradativamente até a menor dose que mantenha o paciente confortável. Em caso de refratariedade ao tratamento clínico, está indicada a gastrostomia descompressiva endoscópica para alívio dos vômitos e retirada da sonda nasogástrica³⁴.

Considerações finais

- Procedimentos cirúrgicos devem ser individualizados e considerados em pacientes com bom índice de desempenho e com expectativa de vida maior que 60 dias.
- Tratamento endoscópico deve ser considerado em pacientes não candidatos à cirurgia e com sítio único de obstrução.
- Gastrostomia pode ser considerada em pacientes refratários a outras opções de tratamento e que permanecem longo período com sonda nasogástrica.
- Tratamento oncológico com quimioterapia deve ser analisado individualmente.
- Analgesia deve ser baseada na escala de dor. Opioides fortes são os mais utilizados.
- Haloperidol traz bom controle de náuseas e deve ser utilizado sempre que possível.
- Metoclopramida só deve ser utilizada se o paciente não apresentar cólica intestinal.
 - Ondansetrona pode auxiliar no controle da náusea.

- Escopolamina é útil em reduzir secreções e melhorar sintomas de dor e náuseas.
- Octreotida é o mais potente antissecretor e auxilia no controle das náuseas e vômitos.
- Corticosteroide pode ter importância na paliação dos sintomas.
- Alimentação de conforto paliativo pode ser oferecida a pacientes com sonda nasogástrica aberta ou gastrostomia.

Toxicidades gastrintestinais do tratamento oncológico

Tanto em pronto-socorro de hospitais oncológicos quanto de hospitais gerais é frequente o atendimento de pacientes com toxicidades gastrintestinais decorrentes do tratamento oncológico. Entre essas manifestações clínicas estão as náuseas, os vômitos, a diarreia e a mucosite. Neste tópico será abordada cada uma dessas manifestações em detalhes dando ênfase para o manejo clínico dos pacientes.

Náuseas e vômitos

Náuseas e vômitos podem ser efeitos colaterais de grande estresse para o paciente com impacto significativo na qualidade de vida e até mesmo na adesão ao tratamento. Dessa forma, o manejo adequado dessas toxicidades com medicações profiláticas e tratamento efetivo após instalação dos sintomas é fundamental para a prática em oncologia clínica.

A fisiopatologia das náuseas e vômitos é complexa e ainda não totalmente esclarecida. Envolve múltiplos neurotransmissores, como serotonina, dopamina, histamina e neurocinina-1 (NK-1) e áreas de êmese no sistema nervoso central, como o núcleo do trato solitário (NTS) no bulbo, a área postrema na base do IV ventrículo e as amígdalas no lobo temporal. A liberação de neurotransmissores das células enterocromafins do intestino delgado, pela ação direta do quimioterápico ou pela via hematogênica, leva à êmese por estímulo vagal no NTS. Além disso a ação dos neurotransmissores e, até mesmo do próprio quimioterápico, na área postrema e nas amígdalas também desencadeiam o reflexo do vômito³⁶.

Os principais fatores de risco para êmese são os potenciais emetogênicos intrínsecos de cada quimioterápico (Quadro 3). Outros fatores menores são: sexo feminino, quimioterapia prévia, ansiedade, baixa performance, depressão, sensibilidade a odores e pacientes com menos de 50 anos³⁶.

O tratamento é realizado com medicações antieméticas que podem ser divididas didaticamente em duas classes: as de alto índice terapêutico como os antagonistas serotoninérgicos (ondansetrona, palonosetron, granisetron), drogas anti-NK1 (aprepitanto, fosaprepitant) e corticosteroides (dexametasona, metilprednisolona) e as de baixo índice terapêutico como os antidopaminérgicos (haloperidol, clorpromazina e metoclopramida) os anti-histamínicos (prometazina, ciclizina, dimenidrinato e difenidramina) e os anticolinérgicos (escopolamina)³⁶.

Para os esquemas quimioterápicos com alto poder emetogênico, o tratamento deve envolver três tipos de drogas com alto índice terapêutico: anti-NK1, antisserotoninérgicos e corticosteroides. Para os quimioterápicos com risco moderado, o tratamento deve envolver duas classes de medicamentos com alto índice terapêutico: antisserotoninérgicos e corticosteroides. Para os de baixo risco emetogênico apenas o corticosteroide está indicado como medicação de alto índice terapêutico podendo ser utilizadas as medicações de baixo índice terapêutico. Finalmente, para os quimioterápicos de risco mínimo não está indicado o uso de antieméticos de alto índice terapêutico. O tratamento deve ser iniciado no dia da infusão da quimioterapia e continuar pelos próximos dias conforme o Quadro 4³⁷.

Nos casos refratários, sempre checar se o melhor esquema está sendo utilizado, em concordância com o tipo de quimioterápico que está sendo infundido, e checar diagnósticos diferenciais como OIM, distúrbios hidroeletrolíticos e metástases em sistema nervoso central³⁸.

O tratamento radioterápico também pode cursar com náuseas e vômitos como efeito colateral. O risco de desenvolvimento depende do sítio de irradiação e o tratamento é guiado pela estratificação de risco, à semelhança do que ocorre com os quimioterápicos (Quadro 5)³⁷.

Diarreia

A diarreia é definida como a presença de pelo menos três episódios de evacuações ao dia com fezes malformadas. Este é um sintoma comum de pacientes em tratamento quimioterápico podendo ser grave e até mesmo fatal, levando a quadros de desidratação, desnutrição e distúrbios hidroeletrolíticos³⁹.

Nivel 1	Nível 2	Nível 3	Nível 4
Risco mínimo	Baixo risco	Moderado risco	Alto risco
< 10%	10-30%	31-90%	90%
Bevacizumabe Bleomicina Busulfan Cladribina Fludarabina Vinblastina Vincristina Vinorelbina	Bortezomibe Cetuximabe Citarabina (< 100 mg/m²) Docetaxel Etoposídeo Fluoracil Gencitabina bxabepilona Lapatinibe Metotrexato Mitomicina Mitoxantrona Paclitaxel Permetrexato Tensirolimo Topotecano Trastuzumabe	Carboplatina Ciclofosfamida (≤ 1,5 g/m²) Citarabina (> 1 g/m²) Daunorrubicina Doxorrubicina Epirrubicina Idarubicina Ifosfamida Irinotecano Oxaliplatina	Carmustina Cisplatina Ciclofosfamida (> 1,5 g/m²) Dacarbazina Mecloretamina Estreptozocina

Nível de risco	Medicação	Dose no dia da infusão	Dose nos dias subsequentes
Alto risco	Aprepitanto	125 mg VO 1 vez/dia	80 mg VO 1 vez/dia por 2 a 3 dias
	Ondansetrona	8 mg VO ou IV 2 vezes/dia	8 mg VO de 8/8h no caso de ausência de aprepitanto
	Dexametasona	12 mg VO ou IV	8 mg VO por 2 a 3 dias
Risco moderado	Ondansetrona	8 mg VO ou IV 2 vezes/dia	8 mg VO de 8/8h
	Dexametasona	8 mg VO ou IV	8 mg VO por 2 a 3 dias
Baixo risco	Dexametasona	8 mg VO ou IV	-
Risco mínimo	-	- 1 -	-

Nível de risco	Sítio	Medicação	Dose	Duração
Alto risco	Irradiação de corpo inteiro	Ondansetrona	8 mg, VO ou IV, 2 vezes/dia	Após cada fração e por 24h após término do tratamento
		Dexametasona	4 mg, VO ou IV	Durante as primeiras 5 frações
Risco moderado	Abdome superior Irradiação de metade superior do corpo Irradiação de hemicorpo	Ondansetrona	8 mg, VO ou IV, 2 vezes/dia	Após cada fração
		Dexametasona	4 mg, VO ou IV	Durante as primeiras 5 frações
Baixo risco	Crânio Cranioespinhal Cabeça e pescoço Porção inferior do tórax Pelve	Ondansetrona	8 mg, VO ou IV	Pode ser usado como profilaxia ou de resgate
Risco mínimo	Extremidades Mama	Qualquer das medicações acima	Dose habitual das medicações	Como resgate

Entre as principais causas de diarreia induzida por tratamento oncológico estão aquelas relacionadas a quimioterápicos como 5-fluoracil, irinotecano, taxanos, capecitabina e terapias-alvo com os inibidores de tirosinoquinase. Além dos quimioterápicos, o tratamento com radioterapia também pode ser causador deste sintoma³⁹.

A fisiopatologia por trás do aparecimento da diarreia varia de acordo com a medicação utilizada, podendo ser relacionada à lesão celular direta com redução da renovação celular, aumento da secreção e diminuição da absorção de água e eletrólitos, como no caso do 5-fluoracil, à uma síndrome colinérgica aguda como no caso da diarreia precoce do irinotecano, à lesão de mucosa pela irradiação, entre outras³⁹.

Durante o manejo clínico inicial desses pacientes, deve-se ficar atentos aos fatores de risco para diarreia complicada: cólica abdominal moderada a grave, náuseas e vômitos grau 2 ou mais, perda de performance, febre, sepse, neutropenia, sangramento franco e desidratação; e pensar nos possíveis diagnósticos diferenciais: infecção por Clostridium difficile, abuso de laxativos, dieta enteral e bloqueio de plexo celíaco^{39,40}.

A classificação de gravidade de diarreia induzida por tratamento oncológico é definida pela CTCAE (Quadro 6)35.

Como tratamento inicial deve-se orientar todos os pacientes a realizar refeições pequenas e fracionadas, suspender laxativos, hidratação por via oral com 8 a 10 copos de água por dia e suspender bebidas alcóolicas e suplemen-

Evento adverso	1	2	3	4	5
Diarreia	Aumento < 4 do número de episódios de evacuação por dia em relação ao habitual. Leve aumento do débito da estomia em relação ao basal	Aumento 4-6 do número de episódios de evacuação por dia em relação ao habitual. Moderado aumento do débito da estomia em relação ao basal	Aumento > 6 do número de episódios de evacuação por dia em relação ao habitual, incontinência, hospitalização. Grave aumento do débito da estomia em relação ao basal	Condições ameaçadoras da vida. Necessário intervenção imediata	Morte

tos hiperosmóticos. O tratamento quimioterápico deve ser descontinuado para diarreia classificada como grau 2 ou maior pelo CTCAE até a recuperação do paciente⁴⁰.

Para os pacientes sem diarreia complicada, ou seja: grau 1 ou 2 e sem fatores de risco, o tratamento medicamentoso inicial pode ser realizado ambulatorialmente com loperamida, na dose de ataque de 4 mg seguida de 2 mg a cada 4 horas. O paciente deve ser reavaliado em 12 a 24 horas e em caso de persistência da diarreia a dose de loperamida deve ser aumentada para 2 mg, a cada 2 horas, associada ao início de antibioticoterapia por via oral (ciprofloxacino), cuja indicação se baseia na prevenção de complicações infecciosas. Em caso de melhora dos sintomas, a loperamida deve ser descontinuada após período de 12 horas sem diarreia e alimentos sólidos devem ser reintroduzidos gradualmente. Se mesmo após essas medidas o quadro clínico persistir, o paciente deve ser reavaliado em ambiente hospitalar com exames complementares como hemograma, dosagem de função renal e eletrólitos, pesquisa de Clostridium difficile, Salmonella, Escherichia coli e Campylobacter nas fezes, hidratação parenteral se necessário, interrupção da loperamida e início de octreotida na dose inicial de 100 mcg de 8/8 horas até 500 mcg de 8/8 horas40 (Figura 4).

Para os pacientes com diarreia complicada, ou seja: grau 3 ou 4 e/ou presença de pelo menos um fator de risco, o tratamento deve ser realizado em ambiente hospitalar com hidratação endovenosa, antibióticos endovenosos de amplo espectro, octreotide e avaliação com exames complementares como os mencionados¹² (Figura 5)

Para os pacientes com diarreia complicada e neutropênicos (colite neutropênica) o tratamento deve ser agressivo, em ambiente hospitalar, com antibioticoterapia de amplo espectro para bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e anaeróbios, octreotida, suporte com fatores de



Figura 5. Manejo clínico da diarreia complicada.

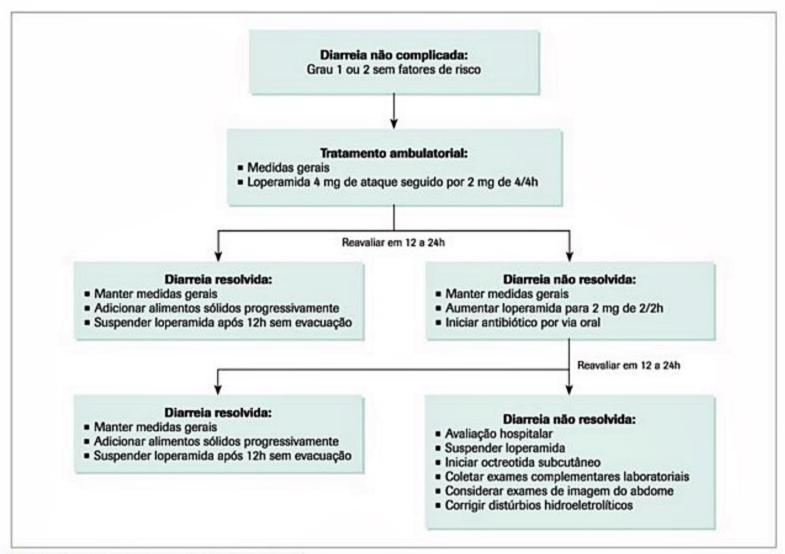


Figura 4. Manejo clínico da diarreia não complicada.

Grau	Exame clínico	Sintomas função
1	Eritema	Sintomas mínimos/dieta normal
2	Ulcerações/pseudomembranas	Sintomático, mas pode beber/comer dieta modificada
3	Ulcerações/pseudomembranas confluentes ou sangramento ao menor trauma	Sintomático e incapaz de receber dieta ou hidratação adequadamento
4	Necrose/sangramento espontâneo/risco à vida	Sintomas associados com risco à vida
5	Morte	Morte

estimulação de colônias de granulócitos, suporte transfusional e tratamento cirúrgico se necessário. Entre as principais indicações para cirurgia estão o abdome agudo perfurativo, deteriorização clínica, formação de abscesso e sangramento³⁹.

A diarreia induzida por radioterapia tende a ser mais branda e, em geral, não são necessários o uso de antibióticos, octreotida e exames complementares, sendo suficiente as medidas gerais e loperamida⁴⁰.

Mucosite

Mucosite é a inflamação da mucosa secundária às terapias para o câncer em qualquer parte do trato gastrintestinal. Ocorre em cerca de 10 a 40% dos pacientes recebendo quimioterapia convencional, 80% dos pacientes com quimioterapia em altas doses e em praticamente todos os pacientes em tratamento radioterápico de neoplasia de cabeça e pescoço⁴¹. Os efeitos da mucosite impactam tanto no tratamento da doença, com necessidade de redução de doses ou mudança de tratamento, quanto economicamente em razão de custos com hospitalização, infecção e suporte nutricional.

Entre os fatores de risco para desenvolvimento de mucosite estão aqueles diretamente relacionados com o tipo de tratamento oncológico: como tipo de quimioterápico, dose e via de administração, sendo mais pronunciado nos tratamentos concomitantes com quimiorradioterapia. Além disso comorbidades como má higiene oral, desnutrição e xerostomia também contribuem para o desenvolvimento desta patologia⁴².

A patogênese da mucosite envolve lesão causada pela quimioterapia e radioterapia, mediada inicialmente por fatores de transcrição e espécies reativas de oxigênio que levam a alterações no endotélio, tecido conectivo e matriz extracelular. Posteriormente a ativação de citocinas inflamatórias leva a apoptose precoce do epitélio basal⁴³.

O manejo da mucosite envolve a adoção de medidas preventivas e a promoção do tratamento em fases iniciais. De maneira geral, recomenda-se para todos os pacientes uma boa higiene oral^{41,43}.

Entre as medidas preventivas farmacológicas destacam-se: o uso de fator de crescimento de queratinócitos (palifermin) para prevenção de mucosite oral em pacientes recebendo quimioterapia em altas doses e irradiação de corpo total. Laserterapia para pacientes que receberão

quimioterapia de altas doses e radioterapia em cabeça e pescoço, porém não há evidências para o uso em pacientes em quimio e radioterapias concomitante. Crioterapia, com uso de cubos de gelo na mucosa oral durante a infusão de quimioterápico, é recomendada para pacientes que receberão 5-fluoracil em bolo. Benzidamina é um anti-inflamatório que inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias, recomendada para prevenção de mucosite em pacientes que receberão radioterapia em cabeça e pescoço com dose maior que 50 grays. Ranitidina ou omeprazol são recomendados para prevenção de dor epigástrica após uso de ciclofosfamida, metotrexato ou 5-fluoracil. Amifostina reduz a incidência de esofagite nos pacientes em químio e radioterapias concomitante para câncer de pulmão não pequenas células e previne a retite em pacientes realizando radioterapia na pelve⁴¹.

Com relação ao tratamento da mucosite instalada não há evidência para o uso de antimicrobianos e antifúngicos empiricamente. Medidas gerais incluem evitar alimentos salgados, ácidos ou secos, aumentar a ingesta hídrica, evitar uso de dentaduras e realizar bochechos com água bicarbonatada para higiene oral. A analgesia deve ser realizada conforme a demanda do paciente em concordância com a escala de dor da OMS, podendo ser usados anestésicos tópicos como a lidocaína. O zinco tem efeito antioxidante e reparação de tecidos, indicado para tratamento de pacientes com neoplasia de cavidade oral em radio ou quimioterapia. No tratamento da diarreia que ocorre por mucosite gastrintestinal, está indicado o uso de loperamida, no caso de ausência de resposta após o uso de loperamida, recomenda-se octreotida ≥ 100 mcg, SC, 2 vezes/dia^{41,43}.

Referências bibliográficas

- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria Nacional de Saude, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca). Estimativa 2014 - Incidência de Câncer no Brasil, 2014.
- Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, Muanza F, Plehiers B, Dubreucq L, et al. Outpatient Oral Antibiotics for Febrile Neutropenic Cancer Patients Using a Score Predictive for Complications. J Clin Oncol. 2006;24:4129-34.
- Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2013;31:794-810.
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011;52:e56-93.
- Safdar A, Armstrong D. Infections in patients with hematologic neoplasms and hematopoietic stem cell transplantation: neutropenia, humoral, and splenic defects. Clin Infect Dis. 2011;53:798-806.

- Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. Clin Infect Dis. 2013;56:258-66.
- Martins HS, et al., editors. Emergências clínicas: abordagem prática. 8th ed. Barueri: Manole, 2013.
- McKenzie H, Hayes L, White K, Cox K, Fethney J, Boughton M, Dunn J. Chemotherapy outpatients' unplanned presentations to hospital: a retrospective study. Support Care Cancer. 2011;19:963-9.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al.; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med. 2008;36:296-327.
- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocytecolony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer. 2011;47:8-32.
- Cole J, Patchell R. Metastatic epidural spial cord compression. Lancet Neurol. 2008;7:459-66.
- Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression. Lancet Oncol. 2005;6:15-24.
- Hoff PM, Diz MPE, Pereira J, Testa L, Mak MP, editors. Manual de Condutas em Oncologia. 2nd ed. São Paulo: Atheneu, 2013.
- Sun H, Nemecek AN. Optimal management of malingant epidural spinal cord compression. Emerg Med Clin N Am. 2009;27:195-208.
- Patchell R, Tibbs P, Regine W, Payne R, Saris S, Kryscio R, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused my metastatic cancer: a randomised trial. Lancet. 2005;366:643-8.
- Holt T, Hoskin P, Maranzano E, Sahgal A, Schild S, Ryu S, Loblaw A. Malignant epidural spinal cord compression: the role of external beam radiotherapy. Curr Opin Support Palliat Care. 2012;6:103-8.
- Wan JF, Bezjak A. Superior vena cava syndrome. Emerg Med Clin N Am. 2009;27;243-55.
- Wilson L, Detterbeck F, Yahalon J. Superior vena cava syndrome with malignant causes. NEJM. 2007;356(18):1862-9.
- Howard SC, Jones DP, Pui CH. The Tumor lysis syndrome. N Engl J Med. 2011;364;1844-54.
- Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: An Evidence-Based Review. J Clin Oncol. 2008;26:2767-78.
- Hochberg J, Cairo MS. Tumor lysis syndrome: current perspective. Haematologica. 2008;93(1):9-13.
- Smalley RV, Guaspari A, Haase-Statz S, Anderson SA, Cederberg D, Hohneker JA. Allopurinol: intravenous use for prevention and treatment of hyperuricemia. J Clin Oncol. 2000;18:1758-63.
- Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med. 2005;352:373-9.
- Clines GA. Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2011;18:339-46.
- Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. N Engl J Med. 1992;326:1196-203.
- Castellano D, Sepulveda JM, García-Escobar I, Rodríguez-Antolin A, Sundlöv A, Cortes-Funes H. The Role of RANK-Ligand Inhibition in Cancer: The Story of Denosumab. Oncologist. 2011;16:136-45.
- Anthony T, Baron T, Mercadante S, Green S, Chi D, Cunningham J, et al. Report
 of the clinical protocol committee: development of randomized trials for malignant bowel obstruction. J Pain Symptom Manage. 2007;34(Suppl 1):S49-S59.
- Ripamonti CI, Easson AM, Gerdes H. Management of malignant bowel obstruction. Eur J Cancer. 2008;48:1105-15.

- Chen JH, Huang TC, Chang PY, Dai MS, Ho CL, Chen YC, et al. Malignant bowel obstruction: A retrospective clinical analysis. Mol Clin Oncol. 2014;2:13-8.
- Tuca A, Guell E, Martinez-Losada E, Codorniu N. Malignant bowel obstruction in advanced cancer patients: epidemiology, management, and factors influencing spontaneous resolution. Cancer Manag Res. 2012;4:159-69.
- Paul Olson TJ, Pinkerton C, Brasel KJ, Schwarze ML. Palliative surgery for malignant bowel obstruction from carcinomatosis - a systematic review. JAMA Surg. 2014;149(4):383-92.
- Jatoi A, Podratz KC, Gill P, Hartmann LC. Pathophysiology and palliation of inoperable bowel obstruction in patients with ovarian cancer. J Support Oncol. 2004;2:323-37.
- Feuer DJ, Broadley KE. Systematic review and meta-analysis of corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancers Ann Oncol. 1999;10(9):1035-41.
- Mercadante S, Porzio G. Octreotide for malignant bowel obstruction: Twenty years after. Crit Rev Oncol Hematol. 2012;83(3):388-92.
- Laval G, Arvieux C, Stefani L, Villard ML, Mestrallet JP, Cardin N. Protocol for the Treatment of Malignant Inoperable Bowel Obstruction: A Prospective Study of 80 Cases at Grenoble University Hospital Center. J Pain Symptom Manage. 2006;31(6):502-12.
- National Cancer Institute. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Toxicity Criteria, version 5.0. June 5, 2015 to July 4, 2015. Disponível em: http://ctep.cancer.gov/protocoli/Development/electronic_applications/ctc.htm [Acessado em: mar 2015].
- Hesketh PJ Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. N Engl J Med. 2008;358:2482-94.
- Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al.; American Society of Clinical Oncology. Antiemetics American Society of Clinical Oncology Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2011;29:4189-98.
- Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, et al.; ESMO/ MASCC Guidelines Working Group. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. Ann Oncol. 2010;21(Suppl 5):v232-v243.
- Cherny et al. Evaluation and management of treatment-related diarrhea in patients with advanced cancer: a review. J Pain Symptom Manage. 2008;36(4):413-23.
- Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA Jr, et al. Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea. J Clin Oncol. 2004;22:2918-26.
- Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al.; Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC=ISOO. Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. Cancer. 2014;120(10):1453-61.
- Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2011;22(Suppl 6):vi78-vi84.
- Rubenstein B.E. et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrintestinal mucositis. Cancer 2004; 100(9).
- Hübel K, Hegener K, Schnell R, Mansmann G, Oberhäuser F, Staib P, et al. Suppressed neutrophil function as a risk factor for severe infection after cytotoxic chemotherapy in patients with acute nonlymphocytic leukemia. Ann Hematol. 1000-78-73.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 2.2014. Disponível em: http://www.nccn.org [Acessado em: mar 2015].
- 47. 19Howard SC. The Tumor Lysis Syndrome. N Engl J Med 2011 364;19
- Clines GA, Guise TA. Hypercalcemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. EndocrRelat Cancer 2005; 12:549

Câncer de Próstata

Diogo Assed Bastos Denis Leonardo Fontes Jardim Carlos Dzik

SUMÁRIO

Introdução e epidemiologia, 490

Rastreamento, 491

Diagnóstico e avaliação inicial, 491

Sinais e sintomas, 491

Diagnóstico, 491

Patologia, 492

Estadiamento, 493

Fases clínicas do câncer de próstata, 494

Tratamento, 494

Doença localizada, 494

Recidiva bioquímica e PSA em elevação, 496

Doença metastática sensível à castração, 497

Doença metastática resistente à castração, 497

Prognóstico da doença metastática, 498

Considerações finais, 498

Referências bibliográficas, 498

Introdução e epidemiologia

O câncer de próstata é a neoplasia com maior incidência entre os homens, com estimativa de 68.800 novos casos (cerca de 70/100 mil homens) no Brasil, em 2014, correspondendo a 22,8% dos diagnósticos de câncer em homens no país1. Mundialmente, constitui a segunda neoplasia mais incidente e a segunda causa de mortalidade por câncer em homens, com cerca de 1,1 milhão de novos casos e 300 mil óbitos pela doença em 20122. A partir da década de 1990, observou-se aumento importante no número de novos casos da doença após o início do uso do antígeno prostático específico (PSA) para rastreamento e diagnóstico, mas recentemente a incidência tem-se mantido relativamente estável, com tendência a leve aumento em alguns países. Entretanto, o número de mortes pelo câncer de próstata tem apresentado tendência a queda em todo o mundo3.

Em termos de fatores de risco, os únicos bem estabelecidos são idade, etnia negra, história familiar e algumas condições genéticas hereditárias. Sabe-se que a com o avançar da idade a incidência de câncer de próstata aumenta progressivamente, com cerca de 97% de todos os

casos diagnosticados em homens com mais de 50 anos, e mais da metade destes com mais de 65 anos. Outro aspecto importante é a etnia, já que dados epidemiológicos demonstram que homens negros têm maior incidência de câncer de próstata, especialmente de casos mais agressivos, e também parecem ter maior mortalidade em relação a pessoas de outras etnias. A história familiar de câncer de próstata está presente em 5 a 10% dos casos e também tem relação importante com risco desta neoplasia, com aumento do risco relativo de 2 a 5 vezes dependendo do número de familiares diagnosticados com a doença. Além da história familiar de câncer de próstata, deve-se ter atenção à história outros tipos de câncer na família, já que síndromes hereditárias como síndrome de Lynch e mutação do gene BRCA também podem aumentar o risco de câncer de próstata. Apesar de não estarem bem estabelecidos, outros fatores parecem estar associados ao aumento da incidência ou a mortalidade por câncer de próstata, como obesidade, tabagismo, consumo de carne processada, entre outros4.

Em relação à prevenção, apesar de estudos terem demonstrado redução do risco de câncer de próstata com uso preventivo de finasterida e dutasterida, que são drogas inibidoras da enzima 5-alfa-redutase e reduzem a conversão de testosterona em di-hidrotestosterona, não há evidência de beneficio em sobrevida com essa estratégia. Dessa forma, essas medicações não são aprovadas com objetivo de quimioprevenção do câncer de próstata. Existe um grande apelo em relação ao uso de suplementos dietéticos como forma de prevenção do câncer de próstata. No entanto, para uma série de potenciais suplementos dietéticos, como o licopeno, a cúrcuma e os derivados de soja, não há recomendação estabelecida por estudos clínicos prospectivos. Em contrapartida, já foi demonstrada a ausência de benefício com a suplementação de selênio e aumento do risco de câncer de próstata com o uso da vitamina D5.6.

Recentemente, inúmeros avanços têm sido conquistados no entendimento da biologia da doença e no seu tratamento, permitindo melhora da qualidade de vida e sobrevida dos portadores dessa neoplasia. Neste capítulo, são abordados os principais aspectos do diagnóstico, da epidemiologia, do estadiamento e das recomendações de tratamento do câncer de próstata, tanto na doença localizada quanto para os pacientes portadores de doença avançada.

Rastreamento

O rastreamento com teste de PSA e toque retal para diagnóstico precoce do câncer de próstata em homens assintomáticos é um tema controverso, visto que a evidência atualmente disponível não demonstra superioridade clara dos benefícios em relação aos riscos dessa estratégia. Estudos clínicos randomizados foram conduzidos na Europa e nos Estados Unidos com grande número de pacientes, demonstraram resultados inconsistentes, mas questões metodológicas dificultam a interpretação completa dos dados, especialmente pelo fato da "contaminação" do braço-controle com pacientes que realizaram o rastreamento7.8. De forma geral, ambos os estudos demonstraram aumento significativo na detecção de casos novos de câncer de próstata, mas somente o estudo europeu demonstrou redução de mortalidade com uso do rastreamento, com redução relativa do risco de morte de 21% após acompanhamento de 13 anos e necessidade de rastreamento de 781 homens para evitar uma morte por câncer de próstata8. Em contrapartida, os riscos do rastreamento são os casos falso-positivos e complicações de biópsia prostática e tratamento excessivo de casos iniciais indolentes. De forma geral, apesar das diretrizes atuais das principais sociedades internacionais terem grande variação nas recomendações (Quadro 1), muitos especialistas consideram que os riscos e possíveis benefícios devem ser discutidos para se oferecer o rastreamento para homens com idade entre 55 e 69 anosº. Para pessoas com maior risco, pode-se discutir início mais precoce do rastreamento.

Diagnóstico e avaliação inicial

Sinais e sintomas

Os sintomas do câncer de próstata dependem fundamentalmente da localização e extensão da doença. Importante notar que atualmente a maior parte dos casos são diagnosticados por rastreamento e, portanto, os pacientes não têm sintomas suspeitos da doença. No caso de doença localizada, os possíveis sintomas são originados do trato urinário inferior como disúria, aumento da frequência urinária, hesitação e redução do jato urinário, além de disfunção erétil, entre outros. Importante ressaltar que frequentemente esses sintomas não são causados pelo câncer da próstata, mas pela hiperplasia prostática benigna, muito frequente nessa população, e que muitas vezes levam os pacientes a procurar o médico. Casos com doença localmente avançada podem se apresentar com retenção urinária, hematúria, hematospermia e dor pélvica. São apresentações incomuns mesmo no contexto da doença avançada localmente. No caso de doença avançada, a sintomatologia depende da localização das metástases e inclui dor óssea, perda de apetite, emagrecimento e fadiga. Em casos de doença de grande volume, pode ha-

Sociedade Brasileira de Urologia (SBU)	Rastreamento com toque retal e PSA anualmente para homens acima de 50 anos sem história familiar e a partir dos 45 anos para aqueles com história familiar
American Cancer Society (ACS)	Homens com expectativa de vida além de 10 anos devem ter a oportunidade de discutir com seu médico os prós e contras do rastreamento. Homens com risco familiar devem ter esta discussão a partir dos 45 anos e homens sem este risco devem fazê-lo aos 50 anos
U.S. Preventive Services Task Force (USPTF)	Recomenda contra o rastreamento do câncer de próstata por considerar que existe moderada a alta evidência que o rastreamento não tem beneficio global ou que os riscos suplantam os benefícios
European Association of Urology (EAU)	Recomenda oferecer um teste de PSA de base entre 40 e 45 anos e recomenda uma estratégia adaptada ao risco, com base no resultado do teste do PSA
American Urological Association (AUA)	Recomenda que ocorra uma decisão compartilhada na realização do rastreamento para pacientes entre 55 e 69 anos. Não recomenda o rastreamento de rotina para os outros grupos etários
American College of Physicians (ACP)	Recomenda uma discussão de riscos e benefícios com pacientes entre 50 e 69 anos, reiterando o potencial limitado de benefício e risco significativo de prejuízo com o rastreamento. Não recomenda o rastreamento em pacientes com menos de 50 anos, mais de 69 anos ou com expectativa de vida menor que 10 a 15 anos

ver anemia importante, fratura óssea patológica, sintomas de compressão de medula espinhal, coagulação intravascular disseminada, entre outros.

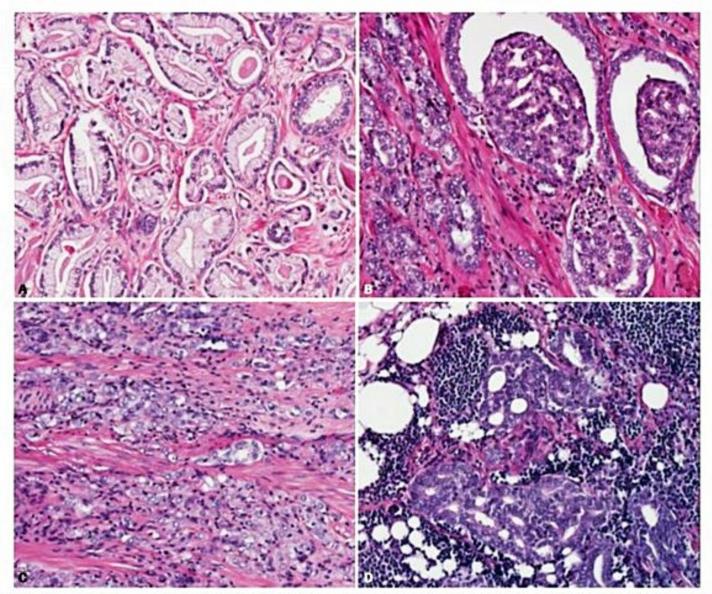
Diagnóstico

O diagnóstico do câncer de próstata é realizado mediante comprovação histológica por biópsia ou de lesões metastáticas a depender da apresentação clínica. Como já mencionado, a maior parte dos casos é diagnosticado após PSA elevado para a idade e/ou nódulo prostático detectado no exame de toque retal, sendo realizada biópsia transretal de próstata por ultrassonografia e obtenção de 12 a 24 fragmentos de tecido dos sextantes da glândula bilateralmente. Os pacientes com doença metastática em geral se apresentam com PSA significativamente elevado e pode-se obter comprovação histológica para o diagnóstico por biópsia ou de sítio de doença metastática. Nesses casos, recomenda-se avaliação com provas de coagulação/ hemostasia pelo risco de complicações hemorrágicas em pacientes com coagulação intravascular disseminada. Além disso, recomenda-se avaliação laboratorial com hemograma, função renal, eletrólitos incluindo cálcio, PSA, testosterona, desidrogenase lática e fosfatase alcalina.

Patologia

Além da importância de permitir o diagnóstico definitivo, a avaliação anatomopatológica da biópsia prostática ou ressecção prostática (prostatectomia ou ressecção transuretral) tem como objetivo a classificação histológica e a determinação da extensão do comprometimento dos fragmentos ou da glândula (no caso de prostatectomia). Em termos de classificação histológica, o subtipo mais frequente é o adenocarcinoma de ácinos prostáticos (acinar), que corresponde a mais de 95% dos casos diagnosticados. Outros subtipos menos frequentes são o adenocarcinoma ductal e o carcinoma de pequenas células (neuroendócrino), que são histologias com fenótipo mais agressivo e associadas a maior risco de doença metastática. O carcinoma neuroendócrino de pequenas células pode ser encontrado como variante associada ao adenocarcinoma acinar ou se apresentar isoladamente sem elevação do PSA e com curso clínico agressivo na maior parte dos casos, inicialmente caracterizado por tumor primário de grande volume, com linfonodomegalias pélvicas importantes ou mesmo às vezes já com doença metastática tipicamente afetando áreas do esqueleto apendicular de característica osteolítica com ou sem envolvimento visceral hepático¹¹.

O adenocarcinoma acinar de próstata é classificado de acordo com o escore de Gleason, que é uma classificação desenvolvida com base nos achados histológicos e tem associação com comportamento biológico e prognóstico da doença. Os padrões descritos pelo patologista Gleason variam de 1 a 5 e a classificação final consiste na soma dos padrões primário (representa a maior parte do tumor) e secundário do tumor^{12,13}. Deve-se enfatizar que no consenso que definiu as modificações no sistema de classificação de Gleason foi recomendado não utilizar os escores 1 e 2 no material de biópsia em razão da baixa reprodutibilidade e pouca correlação com a patologia final da prostatectomia¹³. Dessa forma, atualmente são utilizados os padrões de 3 a 5 (Figura 1), com variação no escore de Gleason de 6 a 10.



■ Figura 1. Imagens de patologia do adenocarcinoma de próstata e classificação de Gleason¹³. Adenocarcinoma acinar de próstata. (A) grau 3 de Gleason: glândulas neoplásicas com aspecto acinar típico, contomo regular e lúmen bem delimitado; (B) grau 4 de Gleason: fusão glandular com perda parcial dos limites entre os ácinos e formação de estruturas glomeruloides; (C) grau 5 de Gleason: perda da arquitetura acinar com fusão glandular extensa, crescimento difuso e cordonal; (D) metástase linfonodal: glândulas prostáticas malignas em meio ao tecido linfoide. Coloração: hematoxilina e eosina (HE); aumento de 200 vezes. Cortesia do Dr. Romulo Mattedi, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.

Estadiamento

Após a confirmação do diagnóstico do câncer de próstata, deve-se proceder à avaliação laboratorial e com exames de imagem com objetivo de estadiamento da doença para que se possa planejar um tratamento apropriado. Os exames de imagem para estadiamento dependem da apresentação clínica da doença e da estratificação de risco no caso de doença localizada. Os pacientes com câncer de próstata localizado são classificados em grupos de risco de recidiva de acordo com o PSA inicial, o estádio local do tumor e o escore de Gleason da biópsia prostática:

Doença localizada de baixo risco (todos os critérios a seguir):

- PSA < 10 ng/dL.
- Estádio T1 a T2a.
- Gleason ≤ 6.

Doença localizada de risco intermediário:

- PSA entre 10 e 20 ng/dL.
- Estádio T2b a T2c.
- Gleason 7.

Doença localizada de alto risco (qualquer um dos a seguir):

- PSA > 20 ng/dL.
- Estádio ≥ T3.
- Gleason ≥ 8.

Em termos de estadiamento local, tem-se utilizado com frequência crescente o exame de ressonância magnética (RM) multiparamétrica da próstata, que permite melhor correlação com o volume de doença, presença de extensão extracapsular e vesícula seminal quando comparado a outros exames de imagem. Tem como potenciais vantagens o melhor estadiamento do tumor primário, podendo auxiliar na decisão de tratamento oncológico em alguns casos. Além disso, tem sido incorporado em alguns centros na avaliação de pacientes com doença de baixo risco candidatos à vigilância ativa.

Para a avaliação e pesquisa de doença metastática, os exames convencionais de investigação consistem de cintilografia óssea (CO) e tomografia computadorizada (TC) de abdome e pelve. Em geral, não se indicam esses exames para pacientes de baixo risco na ausência de sintomas. Nos casos de doença de riscos intermediário e alto, recomenda-se realizar investigação de metástases com CO e TC de abdome e pelve. Em casos de muito alto risco (p. ex., PSA > 50 ng/dL) com CO normal, pode-se considerar realização de RM de coluna lombossacral.

No caso de pacientes com sinais ou sintomas suspeitos de doença metastática, como dor óssea e anemia, deve-se solicitar exames de imagem para avaliação do esqueleto (CO) e TC ou RM de abdome e pelve para avaliação de linfonodos e doença visceral. Os sítios de metástases mais comuns são:

Ossos: sítio mais comum de metástases (cerca de 90% dos casos), que em geral se apresentam como lesões blásticas. Podem comprometer virtualmente qualquer parte do esqueleto e em fases mais avançadas da doença pode envolver ossos da base do crânio com sintomas de nervos cranianos e eventualmente apresentar infiltração de medula óssea causando citopenias. O predomínio de lesões líticas pode sugerir a presença de uma variante histológica de câncer de próstata ou outro diagnóstico oncológico.

- Linfonodos: segundo sítio mais comum de disseminação do câncer de próstata, sendo detectado em até 30% dos casos e sendo mais comum o envolvimento de linfonodos pélvicos e retroperitoneais.
- Pulmão: envolvimento pulmonar costuma ser infrequente e em geral não sintomático, diagnosticado em menos de 10 a 15% dos casos.
- Fígado: sítio pouco comum de metástase de adenocarcinoma acinar em suas fases iniciais (< 5%), mas tem sido observado com maior frequência em pacientes com longa história natural de doença e progressão após múltiplas linhas de tratamento hormonal e em casos de carcinoma anaplásico ou carcinoma neuroendócrino de pequenas células. A presença de metástase hepática está associada a pior prognóstico da doença.
- Adrenais, sistema nervoso central, entre outros: sítios raros de metástases.

Além disso, a depender da apresentação clínica, deve-se complementar a investigação com exames específicos, como RM de coluna no caso de dor associada com sintomas suspeitos de compressão medular, entre outros.

Recentemente tem-se discutido o papel de exames de imagem com maior sensibilidade para detecção de metástases. Entretanto, a indicação em adição aos exames de imagem convencionais (CO e TC) ainda é questionável. Esses exames podem incluir testes mais sensíveis de mapeamento ósseo, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) de fluoreto de sódio, assim como exames de PET/CT com traçadores em investigação, como PET de colina. Alguns centros no mundo têm também utilizado a RM do esqueleto para afastar metástases pequenas nos casos de doença localmente avançada e de muito alto risco (Gleason 9-10 e/ou PSA > 50 ng/dL).

Quadro 2. Estadiamento do câncer de próstata de acordo com a American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7ª edição Tumor primário: estádio clínico (cT) Tx Tumor primário não pode ser avaliado TO Não há evidência de tumor primário Tumor não palpável ou visível T1a Tumor incidental em ≤ 5% do tecido analisado T1b Tumor incidental em > 5% do tecido analisado Tic Tumor encontrado por biópsia indicada por PSA elevado T2 Tumor confinado à próstata Tumor unilateral presente em até metade do lobo T2a Tumor unilateral presente em mais da metade do lobo T2b T2c Tumor bilateral Tumor com extensão além da cápsula prostática T3 T3a Extensão extracapsular T₃b Invasão da vesícula seminal (continua)

T4	Tumor com invasão de órgãos adjacentes ou parede pélvica
Tumor p	rimário: estádio patológico (pT)
pT2 pT2a pT2b pT2c	Tumor confinado à próstata Tumor unilateral presente em até metade do lobo Tumor unilateral presente em mais da metade do lobo Tumor bilateral
pT3 pT3a pT3b	Tumor com extensão além da cápsula prostática Extensão extracapsular ou invasão microscópica do colo vesical Invasão da vesícula seminal
pT4	Tumor com invasão de órgãos adjacentes ou parede pélvica
Linfono	dos regionais: estádio clínico (cN) e patológico (pN)
Nx	Linfonodos regionais não avallados
No	Ausência de metástases em linfonodos regionais
N1	Presença de metástases em linfonodos regionais
Metásta	se à distância (M)
Mo	Ausência de metástases à distância
M1 M1a M1b M1c	Presença de metástases à distância Metástases em linfonodos não regionais Metástases ósseas Metástases em outros sítios, com ou sem metástase óssea

Fases clínicas do câncer de próstata

Após o diagnóstico, a avaliação clínica inicial, os exames laboratoriais, o estadiamento e o histórico de tratamentos anteriores, pode-se classificar o paciente em uma das fases clínicas do câncer de próstata, descritos por Scher e Heller em 2000 (Figura 3)¹⁴. Essas fases clínicas representam o espectro completo da doença e os pacientes são classificados de acordo com a extensão da doença, presença ou não de metástases e status hormonal (nível de testosterona). Cada uma dessas fases é facilmente reconhecida por pacientes e médicos e representa um estágio distinto na evolução da doença com prognóstico e objetivos de tratamento distintos.

Tratamento

Doença localizada

Doença de baixo risco

Para pacientes com câncer de próstata de baixo risco as opções terapêuticas são a vigilância ativa, a radioterapia (externa ou braquiterapia) ou a prostatectomia radical. É importante diferenciar vigilância ativa de observação (watchful waiting). Esta última se aplica a pacientes não candidatos à terapia local definitiva, seja pela idade

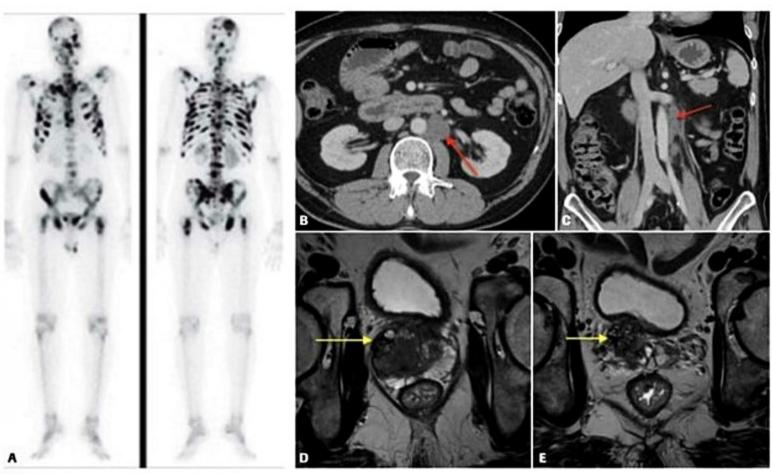
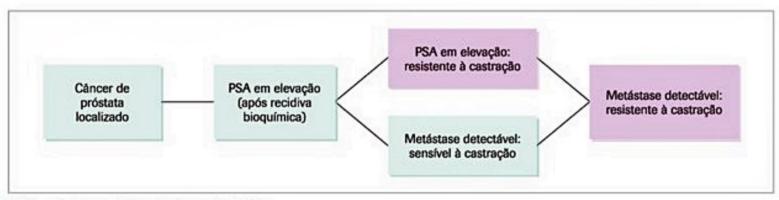


Figura 2. Exames de imagem para estadiamento do câncer de próstata. (A) cintilografia óssea demonstrando múltiplas metástases ósseas no esqueleto axial e apendicular; (B) e (C) tomografia computadorizada de abdome com contraste endovenoso demonstrando linfonodomegalia metastática em região para-aórtica (setas vermelhas); (D) e (E): cortes axiais de ressonância magnética ponderados em T2 com extensa lesão infiltrando a zona periférica e a glândula central da próstata à direita (setas amarelas) determinando abaulamento capsular irregular (extensão extraprostática) e extensão por contiguidade à base de implantação da vesícula seminal direita (seta amarela). Cortesia do Dr. Públio Vianna, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.



■ Figura 3. Fases clínicas do câncer de próstata.
Fonte: adaptado de Scher e Heller¹⁴.

avançada ou comorbidades significativas, que realizam seguimento clínico de maneira não padronizada e recebem tratamento com objetivo paliativo quando desenvolvem sintomas relacionados à doença. A escolha da modalidade terapêutica para tumores de baixo risco deve basear-se na disponibilidade local e na preferência do paciente, uma vez que não existem estudos clínicos prospectivos e randomizados comparando diretamente a eficácia de cada uma delas. Recentemente, existe a tendência a se intensificar a recomendação para vigilância ativa, principalmente para pacientes com tumores de muito baixo risco (acometimento ≤ um terço dos fragmentos, com extensão de comprometimento ≤ 50% em qualquer fragmento positivo na biópsia).

 Vigilância ativa: trata-se de um protocolo estruturado de seguimento destinado a homens com câncer de próstata localizado de baixo risco, que tem como objetivo principal evitar possíveis complicações relacionados ao tratamento, identificando pacientes que tenham baixo risco de necessitar de intervenção em razão da natureza indolente da doença, ou adiar um possível tratamento. Esta modalidade tem assumido grande importância na medida em que poupa ao redor de 50 a 60% dos pacientes de tratar o câncer e sofrer os efeitos adversos do tratamento sem comprometimento da curabilidade da doença. O conceito fundamental dessa estratégia é de tratar apenas os pacientes com doença significativa que, no futuro, poderia representar risco de morbidade ou morte pelo câncer. Existe uma variação nos protocolos de vigilância ativa, mas de maneira geral o paciente é seguido com PSA (inicialmente a cada 3 meses) e com rebiópsias programadas (sendo a primeira após 6 a 12 meses do diagnóstico inicial). Comumente, a progressão clínica e histológica na rebiópsia é adotada para indicação de intervenção local15. A vigilância ativa é discutida com frequência para pacientes com idade acima de 70 a 75 anos ou então que tenham comorbidades, mas tem sido considerada também em pacientes mais jovens, nestes casos os critérios para inclusão no protocolo de vigilância ativa tendem a ser mais restritos16. Apesar do potencial de redução de efeitos colaterais com a vigilância ativa, muitos pacientes optam por modalidades de tratamento ativo por questões pessoais ou de ansiedade.

- Prostatectomia radical: consiste na retirada cirúrgica da próstata, vesículas seminais e linfonodos (de forma restrita nesses casos de baixo risco). É considerado um dos tratamentos de escolha para pacientes clinicamente hígidos e longa expectativa de vida e que não sejam bons candidatos à vigilância ativa. A prostatectomia radical na atualidade pode ser realizada pela técnica minimamente invasiva (robótica ou laparoscópica) ou pela cirurgia aberta via retropúbica. Os resultados são excelentes com taxas de cura de cerca de 80% com cirurgiões experientes e com índices de complicações ao redor de 5 a 8% com ocorrência de incontinência urinária significativa e de cerca de 40 a 70% de incidência de disfunção erétil, variando com a experiência do cirurgião, técnica cirúrgica de preservação de nervos e com a idade do paciente¹⁷. Essa estatística se refere a pacientes operados pela técnica de cirurgia aberta. Relatos emergentes tentam desafiar esses números para menores taxas de complicação na prostatectomia radical robótica18. Em relação à eficácia oncológica, os dados históricos publicados nas duas maiores instituições americanas com experiência de grande volume com prostatectomia radical retropúbica (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center e Johns Hopkins University) reportam doença controlada sem elevação do PSA em cerca de 75 a 66% dos pacientes com seguimento de 10 e 15 anos, respectivamente 19,20.
- Radioterapia externa: o tratamento com a radioterapia externa envolve a aplicação à distância de feixes de radiação ionizante diária por período de até 7 semanas, na concepção mais conservadora. O tratamento com radioterapia oferece algumas vantagens em comparação com a cirurgia em relação a ser uma técnica não cruenta e sem os riscos inerentes aos procedimentos cirúrgicos. Nesse sentido, é reconhecidamente uma técnica de tratamento adequada para pacientes com morbidades proibitivas no que se refere aos riscos de anestesia e complicações pós-operatórias. Por outro lado, existem desvantagens com a radioterapia externa, como a necessidade de tratamento prolongado, e em até 50% de pacientes com algum grau de desconforto urinário ou intestinal temporário em função de inflamação actínica da bexiga e do reto. No decorrer do tempo, alguns pacientes podem desenvolver complicações crônicas em relação à bexiga e ao

reto podendo significar um desconforto importante. Em relação à função da ereção, esta permanece preservada pelos primeiros 2 a 3 anos, com tendência à deterioração no decorrer do tempo para a maioria dos homens. Considera-se adequada a técnica que usa radioterapia com planejamento tridimensional ou mais modernamente com modulação de feixes (IMRT) e a dose preconizada para pacientes com risco baixo é de 75,6 a 79,2 Gy em frações diárias convencionais. Na doença de baixo risco, considera-se que, em termos de eficácia, a radioterapia externa com técnica adequada e a prostatectomia radical são modalidades equivalentes, com sobrevida livre de doença ao redor de 70% em período de seguimento de 10 a 15 anos.

■ Braquiterapia: essa técnica compreende o emprego de sementes de iodo para liberação lenta da radiação. Pacientes favoráveis à braquiterapia são aqueles com estádio clínico T1c-T2a e com volume prostático pequeno (< 50 mL) e pouco sintomáticos em relação à sintomas obstrutivos urinários²¹. Próstatas de alto volume (acima de 60 g) ou sintomas urinários significativos constituem contraindicação relativa para o tratamento com braquiterapia.

Doença de risco intermediário e de alto risco

Quando a doença localizada se mostra de maior risco aumentam as chances de recidiva local e sistêmica. Neste sentido também aumentam as indicações de tratamentos multimodais envolvendo cirurgia radical, radio- e hormonioterapia, em diferentes combinações. Neste cenário, não há indicação de vigilância ativa e em geral os tratamentos propostos são os seguintes:

- Prostatectomia radical: a prostatectomia radical ainda é uma opção bastante adotada, sobretudo nos pacientes com menos de 65 anos de idade. Nesses casos, a intenção é a de se proceder ao tratamento cirúrgico, sem nenhum tratamento complementar. Após a cirurgia, os pacientes permanecem em seguimento com controles regulares de PSA. A opção cirúrgica em geral é considerada nos pacientes mais jovens e que tenham características de doença de risco intermediário, como definido anteriormente. Naqueles pacientes com risco elevado de recidiva, definidos anteriormente, os mais jovens frequentemente são operados e muitos deles acabam por receber radioterapia complementar, sobretudo àqueles que tem margens cirúrgicas positivas, extensão extracapsular ou envolvimento de vesícula seminal. Estudos têm mostrado que esta estratégia pode reduzir as chances de recidiva local e sistêmica. O uso de terapia de deprivação androgênica pós-operatória definitiva pode ser considerado para pacientes com estádio patológico N1, sobretudo naqueles que tem número grande de linfonodos envolvidos, tumores mais indiferenciados (Gleason 8-10), ou pacientes com tempo de duplicação de PSA curto²²⁻²⁴.
- Radioterapia com ou sem terapia de deprivação androgênica: outra opção importante no tratamento desses pacientes é a utilização da radioterapia externa, como única modalidade de tratamento local, associada ao empre-

go de bloqueio androgênico. Vários estudos mostraram benefício significativo não somente em tempo de sobrevida livre da doença, mas também em sobrevida global favorecendo o grupo tratado com radioterapia concomitante ao bloqueio androgênico. Em relação ao tempo de tratamento hormonal, pacientes com doença localmente avançada (cT3) ou com Gleason ≥ 8 são tratados com hormonioterapia de longo prazo (2 a 3 anos). Alguns grupos cirúrgicos mais agressivos têm advogado o emprego da cirurgia radical como parte do tratamento multimodal para os pacientes de alto risco, sobretudo naqueles indivíduos mais jovens. Frequentemente esses pacientes são tratados com radioterapia e com ou sem bloqueio androgênico no pós-operatório²⁵⁻²⁸.

Recidiva bioquímica e PSA em elevação

A recidiva bioquímica é definida pela elevação do PSA acima de 0,2 ng/dL em pacientes submetidos à prostatectomia radical como tratamento inicial, ou três elevações consecutivas em pacientes tratados com radioterapia como tratamento local. Em pacientes submetidos ao tratamento com radioterapia concomitante ao bloqueio hormonal, define-se recidiva bioquímica caso elevação do PSA de mais de 2 ng/dL acima do valor mais baixo (nadir). Nesse cenário, a história natural é doença variável e o prognóstico em termos de tempo para progressão com doença metastática e morte por câncer de próstata se correlaciona com tempo de duplicação do PSA, escore de Gleason inicial e tempo da cirurgia para a recidiva bioquímica²⁹. Pacientes com tempo longo de duplicação de PSA (acima de 9 a 12 meses) e Gleason inicial menor ou igual a 7 em geral tem melhor prognóstico e tempo longo para evolução com metástases ou óbito.

É importante enfatizar que nos pacientes que apresentam maior risco de evoluir com metástases à distância é recomendado realizar exames de imagem de estadiamento que em geral incluem CO e TC do abdome e pelve. Outros exames de imagem podem ser realizados a depender da apresentação clínica, como RM de pelve para avaliar a loja prostática em suspeita de recidiva local etc.

Em termos de tratamento, discutem-se os prós e contras do uso de radioterapia de salvamento para pacientes com recidiva bioquímica após prostatectomia radical, especialmente quando o PSA estiver abaixo de 1,0 ng/mL. Nos pacientes que apresentam progressão de PSA após radioterapia, em geral o tratamento consiste em uso de terapia de deprivação androgênica, mas pode-se discutir o uso de prostatectomia de salvamento em casos muito selecionados e com comprovação histológica de recidiva local na próstata.

Para os pacientes que apresentam PSA em elevação após tratamento local (tratamento primário com ou sem resgate local), o tratamento baseia-se fundamentalmente no uso de terapia de deprivação androgênica nos pacientes de alto risco (tempo de duplicação de PSA curto < 6-9 meses e Gleason ≥ 8). Nesse cenário, pode-se empregar o tratamento de forma intermitente com base em

estudo randomizado de não inferioridade da estratégia intermitente, podendo proporcionar melhor qualidade de vida durante o tratamento³⁰.

Doença metastática sensível à castração

Nesse grupo, encontram-se tanto pacientes que apresentam recidiva de doença metastática após tratamento local quanto pacientes que já se apresentam com doença disseminada ao diagnóstico inicial. Desde a descoberta, na década de 1940, pelo Dr. Charles Huggins (Prêmio Nobel)³¹, que o câncer de próstata é uma doença dependente de andrógenos e que a castração é capaz de induzir regressão tumoral significativa, o tratamento padrão da doença disseminada tem como objetivo a redução da testosterona sérica para níveis de castração, seja com castração cirúrgica (orquiectomia bilateral) ou química (uso de agonistas ou antagonistas do receptor do hormônio de liberação de gonadotrofinas [GnRH]).

A terapia de deprivação androgênica é associada a benefício significativo na maioria dos pacientes, com redução de PSA em > 90% dos casos, melhora dos sintomas
como dor e complicações da doença, além de melhora na
qualidade de vida. Entre as opções de castração, a orquiectomia e o uso de antagonistas de GnRH promovem rápida redução dos níveis de testosterona. Já os análogos de
GnRH provocam inicialmente elevação da testosterona
(fenômeno flare), o que pode causar piora temporária de
sintomas. Dessa forma, análogos isoladamente não constituem a opção preferencial na presença de sintomas de
compressão medular, obstrução urinária ou dores ósseas
importantes.

No cenário de doença metastática, o tratamento padrão consiste no uso contínuo da terapia de deprivação androgênica, já que um estudo randomizado falhou em demonstrar não inferioridade da estratégia intermitente. Infelizmente, após um período variável de tratamento, virtualmente todos os pacientes apresentam progressão de doença a despeito dos níveis baixos de testosterona, configurando doença resistente à castração, que será discutida mais adiante.

Recentemente, estudos clínicos têm avaliado o uso mais precoce, na fase de doença sensível à castração, de tratamentos com benefício demonstrado no cenário mais avançado da doença resistente à castração. O estudo CHAARTED randomizou 790 homens com câncer de próstata metastático sensível à castração para receberem tratamento padrão com terapia de deprivação androgênica ou tratamento combinado com a associação de quimioterapia com docetaxel por 6 ciclos. Esse estudo demonstrou aumento significativo de sobrevida global, com maior beneficio para pacientes com grande volume de doença, que foram definidos por apresentarem metástase visceral ou pelo menos quatro lesões ósseas, sendo uma delas fora da coluna ou da pelve32. Portanto, o tratamento quimio-hormonal é uma opção a ser considerada no tratamento inicial de pacientes selecionados com alto volume de doença metastática. Outros estudos estão em andamento avaliando o uso nesse mesmo cenários de outros tratamentos efetivos na doença resistente à castração, como abiraterona, entre outros.

Nesse cenário, também deve-se realizar prevenção de osteopenia/osteoporose pelo uso de terapia de deprivação androgênica de longo prazo, sendo recomendado a realização de densitometria óssea e suplementação de cálcio (1.000 a 1.200 mg ao dia) e vitamina D (800 a 1.000 UI ao dia). Não está recomendado o uso de bisfosfonatos com objetivo de prevenção de eventos ósseos esqueléticos nos pacientes com doença sensível à castração, entretanto, pode-se utilizá-los se indicado no tratamento da osteoporose.

Doença metastática resistente à castração

O câncer de próstata resistente à castração (CPRC) é definido por progressão de doença em vigência de níveis reduzidos de testosterona (em geral < 50 ng/dL), obtido pela castração cirúrgica (orquiectomia bilateral) ou química com uso de análogos/antagonistas do GnRH. Com o avanço do entendimento da biologia da doença, foi demonstrado que o principal mecanismo de progressão nesta fase ainda está relacionado à ativação do receptor de andrógeno (RA), seja pela produção extragonadal de andrógenos, hiperexpressão ou mutação do RA, entre outros33. A prova desse conceito é a demonstração de eficácia de hormonioterapia de segunda linha com antiandrógenos periféricos de primeira geração, como bicalutamida, nilutamida ou flutamida, que podem promover redução dos níveis de PSA em cerca de 20 a 30% dos casos. Além dos antiandrógenos, as linhas hormonais utilizadas incluem estrógenos (DES) e cetoconazol, que apesar de também não terem demonstrado benefício em sobrevida global, promovem redução de PSA em cerca de 20 a 30% dos pacientes34.

O ano de 2004 marcou a aprovação de quimioterapia com docetaxel para o tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração, o primeiro tratamento aprovado com base em sobrevida global e benefício significativo em termos de resposta clínica e sobrevida livre de progressão. Além disso, nos últimos anos tem-se observado a aprovação de inúmeros tratamentos do CPRC com base em aumento de sobrevida e melhora na qualidade de vida, incluindo novas terapias hormonais (abiraterona e enzalutamida), quimioterapia (cabazitaxel), radiofármacos (rádio-223) e imunoterapia (sipuleucel-T), que trazem novas perspectivas de benefício para pacientes com essa doença35,36. O grande desafio atual é como escolher a melhor estratégia de sequenciamento desses agentes, e claro, desenvolver novas terapias que possam mudar de forma significativa o prognóstico dos pacientes com CPRC metastático.

Em termos de tratamento da doença óssea e prevenção de eventos ósseos esqueléticos como dor ou fratura óssea, indica-se manter a suplementação de cálcio e vitamina D, além do uso de bisfosfonatos para pacientes com doença resistente à castração após benefício demonstra-

Hormonioterapia		Potenciais benefícios demonstrados nos estudos clínicos
	Bicalutamida	
Antiandrógenos	Flutamida	Redução de PSA
de 1ª geração	Nilutamida	
Antiandrógenos de 2ª geração	Enzalutamida	Aumento de sobrevida Aumento na sobrevida livre de progressão Redução de PSA Redução de eventos esqueléticos Melhora na qualidade de vida
Estrógenos	DES	Redução de PSA
	Cetoconazol	Redução de PSA
Inibidores da CYP17	Abiraterona	Aumento de sobrevida Aumento na sobrevida livre de progressão Redução de PSA Redução de eventos esqueléticos Melhora na qualidade de vida
Quimioterapia		
Taxanos	Docetaxel	Aumento de sobrevida Aumento na sobrevida livre de progressão Redução de PSA Melhora de dor e qualidade de vida
	Cabazitaxel	Aumento de sobrevida Aumento na sobrevida livre de progressão Redução de PSA
Antraciclinas	Mitoxantrona	Melhora de dor
Radiofármacos		
Emissor beta	Samário	Melhora de dor e qualidade de vida
Emissor alfa	Rádio-223 ^A	Aumento de sobrevida Aumento na sobrevida livre de progressão Redução de eventos esqueléticos Melhora de dor e qualidade de vida
Outros		100000
	Dexametasona	Redução de PSA
Corticosteroides	Prednisona	Redução de PSA
Imunoterapia	Sipuleucel-T ^a	Aumento de sobrevida

do nos estudos clínicos. Além disto, drogas recentemente aprovadas como abiraterona, enzalutamida e radium-223 também demonstraram redução de eventos ósseos, que foram desfechos secundários nos estudos clínicos randomizados. A radioterapia paliativa para metástases ósseas é frequentemente empregada no câncer de próstata para controle de dor ou prevenção de possíveis complicações locais, por ser esta neoplasia rádio-sensível.

Prognóstico da doença metastática

O prognóstico do câncer de próstata metastático é dependente da extensão do acometimento e da cinética da doença. É pouco conhecida a história natural dessa doença não tratada, já que o bloqueio hormonal é um padrão há mais de meio século. Fatores prognóstico adversos ao diagnóstico derivados de grandes estudos prospectivos incluem anemia, fosfatase alcalina elevada, acometimento hepático e baixa performance clínica. No início da era do PSA, a sobrevida mediana para pacientes com câncer de próstata metastático tratados com orquiectomia estava em torno de 30 meses. No entanto, esse número tem-se modificado nos últimos anos com advento de novas terapias, podendo atingir medianas de até 50 meses.

Considerações finais

O câncer de próstata é uma das neoplasias de maior incidência no mundo e representa uma das principais causas de morte por câncer em nosso meio. A doença tem amplo espectro em termos de apresentação clínica e prognóstico, com pacientes apresentando desde doença localizada indolente e muitas vezes de excelente prognóstico, até casos com doença de caráter mais agressivo e incurável. Nesse capítulo, buscou-se revisar os principais aspectos da avaliação inicial, estadiamento e modalidades do tratamento de todas as fases da doença, com ênfase para o tratamento multidisciplinar e cuidado global do portador do câncer de próstata. Recentemente, inúmeros avanços têm sido conquistados no entendimento da biologia dessa neoplasia, assim como no tratamento, permitindo melhores resultados oncológicos e melhor qualidade de vida para os pacientes. Espera-se que esse progresso continue nos próximos anos e que se consiga mudar o paradigma da doença com resultados cada vez melhores dos tratamentos disponíveis.

Referências bibliográficas

- Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria Nacional de Saúde. Instituto Nacional do Câncer (Inca). Incidencia de Cancer no Brasil. Estimativa 2014. Disponível em: http://www.inca.gov.br [Acessado em maio 2015].
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015;65:87-108.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61:69-90.
- Cancer Facts and Figures. American Cancer Society 2015. Disponível em: http:// www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf [Acessado em maio 2015].
- Kristal AR, Darke AK, Morris JS, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, et al. Baseline selenium status and effects of selenium and vitamin e supplementation on prostate cancer risk. J Natl Cancer Inst. 2014;106:djt456.
- Thompson IM, Jr., Cabang AB, Wargovich MJ. Future directions in the prevention of prostate cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2014;11:49-60.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al.; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med. 2009;360:1310-9.

- Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al.; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet. 2014;384:2027-35.
- Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. JAMA. 2014;311:1143-9.
- Katz A, Marques R, Novis Y, Rocha V, Costa FP, Fernandes GS, et al., editors. Oncologia Clinica. Terapia baseada em evidencias. 2.ed. São Paulo: Hospital Sirio-Libanes; 2014.
- Nadal R, Schweizer M, Kryvenko ON, Epstein JI, Eisenberger MA. Small cell carcinoma of the prostate. Nat Rev Urol. 2014;11:213-9.
- Gleason DF. The Veteran's Administration Cooperative Urologic Research Group: histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In: Tannenbaum M, editor. Urologic Pathology: The Prostate. Philadelphia: Lea and Febiger; 1977. pp.171-98.
- Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2005;29:1228-42.
- Scher HI, Heller G. Clinical states in prostate cancer: toward a dynamic model of disease progression. Urology. 2000;55:323-7.
- 15. Amin MB, Lin DW, Gore JL, Srigley JR, Samaratunga H, Egevad L, et al. The critical role of the pathologist in determining eligibility for active surveillance as a management option in patients with prostate cancer: consensus statement with recommendations supported by the College of American Pathologists, International Society of Urological Pathology, Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology, the New Zealand Society of Pathologists, and the Prostate Cancer Foundation. Arch Pathol Lab Med. 2014;138:1387-405.
- Montironi R, Hammond EH, Lin DW, Gore JL, Srigley JR, Samaratunga H, et al.;
 College of American Pathologists; International Society of Urological Pathology;
 Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Consensus statement with recommendations on active surveillance inclusion criteria and definition of progression in men with localized prostate cancer: the critical role of the pathologist. Virchows Arch. 2014;465:623-8.
- Rabbani F, Stapleton AM, Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. J Urol. 2000;164:1929-34.
- Tholomier C, Bienz M, Hueber PA, Trinh QD, Hakim AE, Alhathal N, et al. Oncological and functional outcomes of 722 robot-assisted radical prostatectomy (RARP) cases: The largest Canadian 5-year experience. Can Urol Assoc J. 2014;8:195-201.
- Lepor H, Walsh PC. Long-term results of radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: experience at the Johns Hopkins Hospital. NCI Monogr. 1988;117-22.
- Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco FJ Jr, Yossepowitch O, Vickers AJ, et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. J Clin Oncol. 2009;27:4300-5.
- Rodrigues G, Yao X, Loblaw DA, Brundage M, Chin JL. Low-dose rate brachytherapy for patients with low- or intermediate-risk prostate cancer: a systematic review. Can Urol Assoc J. 2013;7:463-70.

- Stewart SB, Boorjian SA. Radical prostatectomy in high-risk and locally advanced prostate cancer: Mayo Clinic perspective. Urol Oncol. 2015;33(5):235-244.
- Briganti A, Karnes RJ, Gandaglia G, Spahn M, Gontero P, Tosco L, et al.; European Multicenter Prostate Cancer Clinical and Translational Research Group (EMPaCT). Natural history of surgically treated high-risk prostate cancer. Urol Oncol. 2015;33(4):163.e7-163.e13.
- Harbin AC, Eun DD. The role of extended pelvic lymphadenectomy with radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. Urol Oncol. 2015;33(5):208-216.
- Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. N Engl J Med. 1997;337:295-300.
- Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, Lawton CA, Gallagher MJ, Mesic JB, et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. J Clin Oncol. 1997;15:1013-21.
- Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Longterm results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. Lancet. 2002;360:103-6.
- D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. JAMA. 2008;299:289-95.
- Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA. 2005;294:433-9.
- Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. N Engl J Med. 2012;367:895-903.
- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effects of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res. 1941;1:293.
- Sweeney C, Chen YH, Carducci MA, et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial (abstract LBA2). 2014 American Society of Clinical Oncology (ASCO) meeting.
- Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. J Clin Oncol. 2005;23:8253-61.
- Lorente D, Mateo J, Zafeiriou Z, Smith AD, Sandhu S, Ferraldeschi R, de Bono JS. Switching and withdrawing hormonal agents for castration-resistant prostate cancer. Nat Rev Urol. 2015;12:37-47.
- Bastos DA, Dzik C, Rathkopf D, Scher HI. Expanding androgen- and androgen receptor signaling-directed therapies for castration-resistant prostate cancer. Oncology (Williston Park). 2014;28:693-9.
- Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Carducci M, Chen RC, Frame JN, et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2014;32:3436-48.

Câncer do Pulmão

Felipe Santa Rosa Roitberg Rafael Caparica Bitton Gilberto de Castro Junior

SUMÁRIO

Epidemiologia, 500

Alterações moleculares observadas em adenocarcinomas

pulmonares, 500

Patologia, 501

Apresentação clínica, 501

Estadiamento, 502

Obtenção de material para diagnóstico histológico, 503

T: Descrição do tumor primário, 503

N: Envolvimento linfonodal, 503

M: Metástases, 504

Tratamento, 504

Tratamento de doença localizada, 504

Tratamento sistêmico adjuvante, 505

Tratamento da doença metastática, 505

Mutação de EGFR e terapias-alvo, 505

Quimioterapia citotóxica, 505

Carcinoma de pequenas células do pulmão, 506

Introdução e patologia, 506

Apresentação clínica, 506

Estadiamento, 506

Tratamento, 506

Considerações finais, 507

Referências bibliográficas, 507

Epidemiologia

Dados do Globocan, projeto da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer ([IARC] International Agency for Research on Cancer), órgão da Organização Mundial da Saúde (OMS), que apresenta estimativas de incidência, mortalidade e prevalência das neoplasias malignas mais comuns em 184 países, na última versão (2012), estimou 1,8 milhão de casos novos de câncer de pulmão em 2012 (12,9% do total de casos de câncer), 58% deles ocorreram em regiões menos desenvolvidas. É o câncer mais comum em homens (1,2 milhão de casos, 16,7% do total) e é a neoplasia maligna responsável pelo maior número de mortes por câncer no mundo, estimadas 1,59 milhão de mortes (19,4% do total de mortes por câncer globalmente), em 2012, por câncer de pulmão, ou quase uma em cada cinco mortes, sendo uma doença de alta letalidade (razão mortalidade/incidência, 0,87).

No Brasil, dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), apontaram para 2014 a estimativa de 16.400 casos novos de câncer de pulmão entre homens e 10.930 entre mulheres. Tais valores correspondem ao risco estimado de 16,79 casos novos a cada 100 mil homens e 10,75 a cada 100 mil mulheres. Estima-se ainda a razão mortalidade/incidência de 0,95 em homens e 0,86 em mulheres.

Tal cenário assustador é o reflexo da exposição pregressa ao tabagismo, a causa de mais de 80% dos casos de câncer de pulmão. Sabe-se que o hábito tabágico favorece à exposição a mais de 250 carcinógenos conhecidos, entre os quais destacam-se os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (benzo[a]pireno é um exemplo), as aminas aromáticas (como 4-aminobifenila) e as nitrosaminas (4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona) (IARC, 2004). Outros fatores de risco incluem: dieta pobre em frutas e vegetais, irradiação torácica prévia, exposição ao radônio, fibroses pulmonares, fatores ocupacionais (asbestos, metais). Mais recentemente vem sendo descrita a hereditariedade de genes que conferem aumento de risco de câncer de pulmão familiar.

Alterações moleculares observadas em adenocarcinomas pulmonares

A formação de aductos de DNA como consequência da exposição a carcinógenos leva à formação de mutações gênicas (transversões, mais comumente) e alterações epigenéticas (metilações, alterações de micro-RNA). O carcinoma de pulmão de células escamosas e o adenocarcinoma de pulmão, de acordo com os dados do Atlas do Genoma do Câncer Humano ([TCGA] The Cancer Genome Atlas), são as neoplasias com maior número de mutações por Mb (megabase) entre os 12 tipos mais relevantes de câncer estudados.

O mesmo grupo do TCGA publicou recentemente os resultados de perfilamento molecular de 230 amostras de adenocarcinoma pulmonar, incluindo dados de sequenciamento de DNA, número de cópias gênicas, RNA mensageiro e micro-RNA, além de análises de proteômica e metilação gênica, e confirmam uma alta taxa de mutação somática (média de 8,9 mutações por Mb). Neste mesmo trabalho, é descrito que 18 genes se encontravam mutados com frequência significativa, incluindo mutações ativadoras de RIT1 e mutações com perda de função de MGA, as quais eram mutuamente exclusivas com amplificação focal de MYC. Mutações de EGFR foram detectadas mais frequentemente em mulheres e de RBM10 em homens. De modo bastante interessante, alterações genéticas em NF1, MET, ERBB2 e RIT1 foram observadas em 13% dos casos, e como foram encontradas em amostras sem sinais de ativação de outro gene driver (condutor) conhecido, foi atribuído a estes genes um possível papel driver.

Com base nesses achados, os autores desta descrição do grupo envolvido no TCGA sugerem que os adenocarcinomas pulmonares possam ser classificados com base nos achados de perfilamento transcricional em três subtipos, a saber: (1) unidade respiratória terminal, na qual se encontra a maioria dos adenocarcinomas que alberga mutações de EGFR e fusões de genes com consequente ativação constitutiva de quinases; (2) proximal inflamatório, em que se observa principalmente comutações de NF1 e TP53; e (3) proximal proliferativo, subtipo enriquecido com mutações de KRAS, junto com inativação de STK11.

Alguns grupos de pesquisadores têm publicado os resultados de estudos da epidemiologia molecular das mutações driver em adenocarcinomas pulmonares, especialmente com a finalidade de encaminhar pacientes para tratamentos específicos com drogas-alvo molecular direcionadas para as respectivas alterações. Destacam-se o trabalho do Lung Cancer Mutation Consortium (EUA) que analisou em ensaios multiplex, amostras de adenocarcinomas pulmonares de 1.007 pacientes, estudando mutações em 10 genes drivers, a fim de incluir pacientes em estudos clínicos de drogas em desenvolvimento, de modo pareado. As alterações nestes genes mais frequentemente observadas (> 1%) foram: mutações em KRAS (24%), mutações ativadoras do EGFR (17%), rearranjo de ALK (8%), mutações em ERBB2 (2%) e mutações em BRAF (2%). O grupo francês Biomarkers France apresentou os resultados de 10.000 pacientes avaliados na rotina de avaliação multiplex de genes drivers (76,1% adenocarcinomas) e encontrou as seguintes frequências de alterações: 9,4% de mutações em EGFR; 0,9% ERBB2; 26,9% KRAS; 1,6% BRAF e 2,6% PI3KCA, além de 4% de fusão EML4-ALK.

Tal perfil de mutações é bastante diverso da população oriental. Em um estudo de 411 pacientes com adenocarcinoma pulmonar do Shizuoka Cancer Center Research Institute (Shizuoka, Japão), foram observadas as seguintes frequências de mutações: 35% EGFR; 8,5% KRAS; 2,7% PIK3CA; 1,7% ERBB2, amplificação de EGFR (2,4%) e de MET (2,2%) e fusões de ALK (5%) (Serizawa et al., 2014).

Patologia 4 6 1

A classificação do câncer do pulmão foi recentemente revista e é apresentada no Quadro 1. Sugere-se fortemente a consulta do último manual (2015) da OMS, intitulado Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart para maiores detalhes, pois esta é uma referência fundamental em oncologia torácica. A Figura 1 ilustra alguns componentes do adenocarcinoma pulmonar.

Categoria	Descrição
Adenocarcinoma	Lesões pré-invasivas: hiperplasia adenomatosa atípica, adenocarcinoma in situ Adenocarcinoma minimamente invasivo Adenocarcinoma invasivo: componentes lepídico, acinar, papilifero, micropapilifero, sólido; variantes: mucinoso, coloide, fetal e entérico
Carcinoma epidermoide	Lesões pré-invasivas: displasia e carcinoma in situ Queratinizante, não queratinizante, basaloide
Carcinoma de grandes células	
Tumores neuroendócrinos	Lesão pré-invasiva: hiperplasia de células neuroendócrinas pulmonares idiopática difusa Tumores carcinoides: típico e atípico Carcinoma neuroendócrino de grandes células Carcinoma de pequenas células
Carcinoma sarcomatoide	

Destacam-se do ponto de vista prático a distinção entre os carcinomas pulmonares de células não pequenas por imuno-histoquímica: observa-se a imunoexpressão de TTF-1 e napsina em adenocarcinomas e de p63 e p40 nos carcinomas epidermoides.

Importante também ressaltar que todos os adenocarcinomas de pulmão devem ser testados para detecção das mutações ativadoras do receptor do EGFR (epidermal growth factor receptor), as mais comuns estão nos éxons 19 (del 19) e 21 (L858R), e as translocações do ALK (anaplatsic lymphoma kinase) e de ROS1, pois são fatores preditivos de resposta a terapias-alvo moleculares específicas, tratamentos mais eficazes e menos tóxicos quando utilizado nesses cenários.

Apresentação clínica

Os principais sintomas descritos pelos pacientes diagnosticados com câncer de pulmão são gerais e constitucionais, como perda de peso, astenia e inapetência. Sintomas de acometimento local, como tosse, dispneia e catarro hemoptoico já sugerem comprometimento de vias aéreas. A disseminação locorregional da neoplasia é sugerida por rouquidão, dor torácica, disfagia e derrame pleural e/ou pericárdico. Já podem estar presentes sinais e sintomas de disseminação metastática ao diagnóstico, sendo cérebro, figado, ossos, adrenal e o próprio pulmão são os sítios de disseminação metastática mais comuns.

A síndrome de veia cava superior é caracterizada por sinais e sintomas relacionados com a obstrução da veia

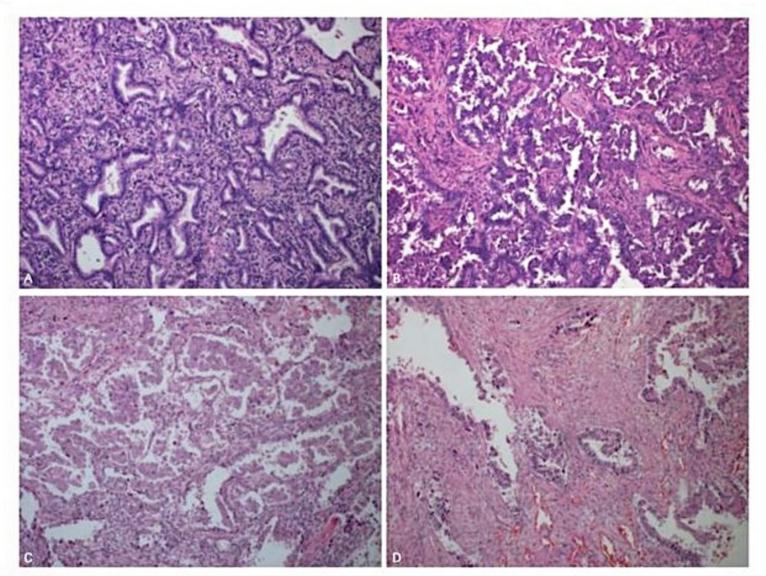


Figura 1. Adenocarcinoma invasivo pulmonar, componentes (A) lepídico (200 x); (B) papilífero (200 x); (C) micropapilífero (100 x); (D) acinar (100 x).

cava superior pela massa tumoral ou trombose: edema de membros superiores, face e cervical, circulação colateral e ortopneia. O chamado tumor de Pancoast refere--se aos sintomas secundários à localização tumoral no sulco superior com quadro clínico de dor importante em ombro homolateral à lesão tumoral, síndrome de Horner (miose, ptose palpebral e anidrose), dores ósseas e atrofia dos músculos do membro superior. Podem também estar presentes síndromes paraneoplásicas, como hipercalcemia (mais frequente em carcinomas epidermoides), osteoartropatia hipertrófica (artropatia dolorosa, simétrica de extremidades, associada ao baqueteamento digital [Figura 2]). Em carcinomas de pequenas células de pulmão, são mais frequentes a secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH), caracterizada pelo quadro de hiponatremia grave, além de manifestações neurológicas, como a síndrome de Eaton-Lambert, ataxia cerebelar, neuropatia sensorial, encefalite límbica ou ainda encefalomielite.

Estadiamento

O estadiamento sistêmico tem como objetivo avaliar a extensão da doença e os sítios acometidos, definir os lo-



Figura 2. Baqueteamento digital.

cais de mais fácil acesso para realização de biópsia, bem como avaliar comorbidades que possam influenciar no tratamento sistêmico. Os exames recomendados para pesquisa de metástases à distância são:

- Tomografias computadorizadas (TC) de tórax, abdome e pelve.
- Ressonância magnética (RM) de crânio, especialmente em caso de sintomas neurológicos ou alterações ao exame clínico.
- PET-CT exame com a maior sensibilidade para detecção de metástases. Está indicado em casos em que seja necessário excluir pequenos focos de doença metastática, quando o paciente será submetido à alguma modalidade de tratamento local com intuito curativo, como cirurgia radical. Em casos de doença francamente metastática, evidenciada nas TC, o PET-CT não altera a conduta e pode ser dispensado.
- Cintilografia óssea pode ser útil na vigência de sintomas ósseos e se for detectada elevação de fosfatase alcalina.

O estadiamento linfonodal locorregional é importante, pois os linfonodos hilares e mediastinais consistem nos sítios mais comuns de disseminação do câncer de pulmão. Portanto, deve ser dispensada atenção especial para a pesquisa de metástases linfonodais. Dois exames podem ser utilizados para estadiamento mediastinal:

- Ultrassonografia endobrônquica (EBUS) por meio de broncoscopia e biópsia transbrônquica, é feita amostragem das cadeias linfonodais de interesse. As limitações do método são a impossibilidade de acessar algumas cadeias linfonodais (5 e 6), e a necessidade de equipe experiente para obtenção de material de qualidade e quantidade satisfatória para análise cito e/ou histológica.
- 2. Mediastinoscopia por meio de incisão torácica, é realizada a biópsia das cadeias linfonodais de interesse. Tem a vantagem de conseguir amostrar cadeias não alcançadas pela broncoscopia, e a desvantagem de tratar-se de procedimento mais invasivo e com maior morbidade que a broncoscopia.

Deve-se lembrar que existe a possibilidade de linfonodomegalias reacionais ou de causas infecciosas/inflamatórias, que possam simular acometimento neoplásico nas tomografias. Portanto, a obtenção de material para confirmação diagnóstica é essencial para o planejamento terapêutico. Em casos em que exista doença metastática, pode-se prescindir do estadiamento linfonodal, tendo em vista que não modificará a conduta. Em casos de lesões periféricas com diâmetro inferior a 2 cm, pode ser dispensado o estadiamento linfonodal caso o PET-CT seja negativo.

Obtenção de material para diagnóstico histológico

É imprescindível a obtenção de material para análise histológica e confirmação do diagnóstico de câncer de pulmão, tendo em vista que há outros diagnósticos diferenciais para lesões torácicas (tuberculose, micoses, doenças inflamatórias e autoimunes, entre outras). Além disso, o câncer de pulmão é dividido em subtipos histológicos, e a adequada classificação é fundamental para a definição do plano de tratamento.

Após a análise dos exames de imagem, deve ser identificado algum ponto factível para realização de biópsia. Idealmente, deve-se sempre buscar o procedimento de menor complexidade e com menor morbidade para o paciente (p. ex., uma biópsia de linfonodo cervical facilmente palpável ao exame clínico é mais factível do que uma biópsia por agulha de uma lesão hepática). No caso de suspeita de acometimento linfonodal, o ultrassom endobrônquico ou a mediastinoscopia podem ter duas finalidades: estadiamento mediastinal e obtenção de material para diagnóstico. No caso de nódulo torácico único, há as seguintes opções de biópsia:

- Biópsia transtorácica, guiada por TC, é inserida uma agulha e feita a biópsia do nódulo, é indicada para nódulos periféricos. A chance de complicações associadas ao procedimento é da ordem de 3 a 4%, incluindo pneumotórax e hemotórax.
- 2. Broncoscopia: após sedação, há introdução do broncoscópio pelas vias aéreas e a biópsia por visualização direta da lesão. Permite também obter lavado e material para citologia e culturas. Ideal para lesões centrais e hilares, tendo em vista que o broncoscópio não atinge brônquios periféricos e existe o maior risco de complicações da biópsia transtorácica em lesões centrais.

O estadiamento TNM, na sétima edição, para os carcinomas pulmonares, é mostrado a seguir, com os agrupamentos na Tabela 1.

T: Descrição do tumor primário

T1: tumor ≤ 3 cm circundado por pulmão ou pleura visceral e sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal que o brônquio lobar.

T2: tumor > 3 cm e ≤ 7 cm e/ou envolvimento do brônquio principal 2 cm ou mais distal à carina, e/ou invasão da pleura visceral, e/ou associação com atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende à região hilar, mas não envolve todo o pulmão.

T3: tumor > 7 cm ou tumor de qualquer tamanho que diretamente invada a parede torácica (incluindo tumor de sulco superior), diafragma, nervo frênico, pleura mediastinal, pericárdio parietal, ou tumor no brônquio principal a menos de 2 cm da carina, mas sem o seu envolvimento, atelectasia, pneumonite obstrutiva de todo o pulmão ou nódulos tumorais separados no mesmo lobo.

T4: tumor de qualquer tamanho que invada mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, carina, corpo vertebral (chamado T4 invasivo) ou nódulos tumorais separados em diferentes lobos ipsilaterais.

N: Envolvimento linfonodal

N0: sem metástase em linfonodos regionais.

N1: metástases em linfonodos peribrônquicos e/ou hilares ipsilaterais e linfonodos intrapulmonares.

N2: metástases em mediastino ipsilateral e/ou linfonodos subcarinais.

N3: metástases em mediastino contralateral, hilo contralateral, escaleno ipsilateral ou contralateral ou linfonodos supraclaviculares.

M: Metástases

M0: ausência de metástases à distância.

M1a: nódulos tumorais separados em lobos contralaterais, nódulos pleurais, ou derrame pleural ou pericárdico maligno.

M1b: metástase à distância.

Estádio	Sobrevida em 5 anos (%)
IA: T1 N0 M0	73
IB: T2a N0 M0	58
IIA: T2b N0 M0, T2a N1 M0	46
IIB: T2b N1 M0, T3 N0 M0	36
IIIA: T3 N1 M0, T1-3 N2 M0, T4 N0-1 M0	24
IIIB: qqT N3 M0, T4 N2 M0	9
IV: qqT qqN M1	13
qq: qualquer.	

Tratamento

Tratamento de doença localizada

Estádios I e II

Considera-se doença localizada quando ocorre somente acometimento pulmonar unilateral e linfonodal, sem metástases à distância, pleurais ou pulmonares contralaterais. O tratamento de escolha para os estádios I e II é a cirurgia, sempre que possível. É essencial o adequado estadiamento pré-operatório (nesses casos está indicado o PET-CT para excluir doença à distância e evitar uma intervenção cirúrgica desnecessária) e linfonodal. Por tratar-se de uma cirurgia de grande porte, deve ser feito um pré-operatório meticuloso, com atenção especial para avaliação da função pulmonar e da capacidade cardíaca.

As técnicas comumente empregadas são a toracotomia aberta e a videotoracoscopia, essa última com a vantagem de ser menos invasiva e com menor potencial de complicações, necessitando de centros com experiência no método, não parecendo haver diferença em eficácia entre ambas as técnicas. A cirurgia padrão consiste em lobectomia e linfadenectomia mediastinal (resseção das cadeias de drenagem linfonodal a depender da localização do tumor primário). Em casos selecionados de lesão pulmonar única sem acometimento linfonodal, pode ser realizada ressecção em cunha.

Em casos de lesões únicas e estadiamento linfonodal negativo, pode ser considerada radioterapia estereotáxica (radiocirurgia), que consiste na aplicação de radiação ionizante em grandes doses concentradas (dose densa) com intuito ablativo da lesão. Essa técnica tem a vantagem de ser não invasiva e não necessitar de internação hospitalar, e vem sendo amplamente estudada como opção à cirurgia para casos selecionados. Não há estudos randomizados comparando a eficácia de radioterapia estereotáxica versus cirurgia, porém não parece haver diferença entre as duas técnicas nos desfechos de longo prazo. A cirurgia permanece como a opção padrão e recomendada para a maioria dos casos, a radiocirurgia é recomendada para pacientes com risco cirúrgico proibitivo ou aqueles que recusam tratamento cirúrgico.

Estádio III

Denomina-se estádio III quando há acometimento linfonodal mediastinal (N2 ou N3) ou grandes massas tumorais (T3 ou T4). O tratamento do estádio III é um desafio, tendo em vista existirem várias opções disponíveis, mas com resultado ainda insatisfatório:

- Cirurgia: pode ser empregada, especialmente em casos de tumor primário ressecável (T3) e pouco volume de doença linfonodal (N1).
- Quimiorradioterapia: consiste em uma opção de tratamento sem necessidade de intervenção cirúrgica a priori. Indicada para todos os casos de doença inoperável (T4), e preferencialmente nos casos de doença mediastinal (N2) ou grandes volumes de doença linfonodais (> 3 cm). A administração de quimioterapia concomitante à radiação ionizante é mais eficaz do que administração sequencial. Entretanto, trata-se de um tratamento com elevada toxicidade (esofagite, náuseas, citopenias, pneumonite), devendo ser reservado para pacientes com boa performance. Para pacientes debilitados e sem boa funcionalidade, é aceitável realizar radioterapia isolada ou químio e radioterapia sequenciais, visando à melhor tolerância ao tratamento.
- Tratamento trimodal: em casos selecionados, pode ser realizado tratamento neoadjuvante com quimiorradioterapia seguido por cirurgia. Trata-se de conduta de exceção, reservada para pacientes com excelente performance e reserva pulmonar, e com baixo volume de doença mediastinal. Existe o benefício teórico de redução da carga tumoral com o tratamento neoadjuvante e maior chance de cirurgia curativa. Tal estratégia é promissora, porém ainda não há dados robustos que mostrem superioridade em relação à quimiorradioterapia isolada.

É fundamental que haja discussão em reuniões multidisciplinares com a participação de diversas especialidades para definição individualizada do tratamento para o estádio III, visando a utilizar de maneira racional as diversas opções disponíveis com o intuito de potencializar a eficácia terapêutica e minimizar o risco de morbidade e toxicidades para o paciente.

Tratamento sistêmico adjuvante

Entende-se por adjuvante qualquer terapia realizada após a cirurgia com intenção curativa ou definitiva, nos pacientes diagnosticados com carcinoma não pequenas células de pulmão (CNPCP). Cerca de 40 a 50% dos portadores de CNPCP estádio IB, 55 a 70% dos estádios II, e cerca de 80% dos estádios IIIA considerados ressecáveis apresentam recidivas, apesar de terem sido submetidos a cirurgias com intuito curativo. Isso significa que, apesar de todos os esforços para se obter uma ressecção cirúrgica com margens livres, na maioria das vezes já existe doença metastática microscópica, que posteriormente será responsável pela recidiva do CNPCP. O intuito da terapia adjuvante é eliminar focos de doença micrometastática remanescentes após a cirurgia, reduzindo assim as chances de recidiva e aumentando a sobrevivência global.

O tratamento adjuvante em CNPCP está indicado para pacientes que possuem maior risco de recidiva: estádios II e IIIA (pacientes com acometimento linfonodal ou tumores primários maiores que 4 cm).

O tratamento consiste em quimioterapia, baseada em combinações de cisplatina, por 3 a 4 ciclos (intervalo de 21 dias entre os ciclos). Os esquemas de combinação mais utilizados são cisplatina-vinorelbina e cisplatina-pemetrexede (este somente para histologias não escamosas). A quimioterapia adjuvante promove ganho absoluto da ordem de 5,4% em sobrevida global. Por tratar-se de um benefício de pequena magnitude, deve-se levar em conta no momento de indicar o tratamento das comorbidades e a performance do paciente, avaliando se o risco de complicações não supera o potencial benefício. As principais toxicidades com o tratamento adjuvante são: náuseas, vômitos, mielossupressão, alterações do hábito intestinal, mucosite, neuropatia periférica e nefrotoxicidade.

O benefício do tratamento neoadjuvante em termos de sobrevida é semelhante ao adjuvante, e os regimes de tratamento empregados são os mesmos. Entretanto, o tratamento neoadjuvante não é comumente indicado, sendo reservado para casos selecionados.

Tratamento da doença metastática

A identificação de mutações guiadoras em amostras de adenocarcinoma de pulmão tem revelado que esses tumores, histologicamente semelhantes, são heterogêneos do ponto de vista molecular, permitindo terapias direcionadas a alvos moleculares que devem ser diagnosticados em cada paciente, caracterizando a chamada medicina de precisão. Cabe aqui comentar que para tal caracterização molecular há a necessidade de amostras de tecido neoplásico representativas e com adequada fixação e armazenamento.

Mutação de EGFR e terapias-alvo

Em 10 a 20% dos casos de CNPCP subtipo não escamoso, existe uma mutação no receptor EGFR que o deixa constitucionalmente ativo, independentemente da ligação de EGF, denominadas mutações ativadoras de EGFR, que promovem constante estímulo à proliferação tumoral. Todos os casos de CNPCP não escamoso, após o diagnóstico, devem ser submetidos à genotipagem para pesquisa de mutações ativadoras do EGFR.

O bloqueio da via do EGFR por meio de drogas-alvo da classe dos inibidores de tirosina quinase (ITQ),
quando utilizado em primeira linha comparado à quimioterapia, promove aumento das taxas e resposta (60 a
70% versus 30 a 40%) e aumento de sobrevida livre de
progressão. Em pacientes cujos tumores possuem a mutação ativadora em EGFR, é recomendado iniciar o tratamento com terapias-alvo molecular. Nos casos em que
o resultado do teste se encontrar disponível somente após
o início do tratamento com quimioterapia, recomendase manter a quimioterapia caso não esteja ocorrendo
progressão de doença, e iniciar o ITQ após 4 a 6 ciclos,
como terapia de manutenção, ou mesmo como tratamento de segunda linha na progressão da doença.

Os ITQ disponíveis são gefitinibe, erlotinibe e afatinibe (esse último ainda não aprovado no Brasil, até a presente data). Os principais efeitos adversos dos ITQ são rash acneiforme, diarreia, mucosite e pneumonite, de modo geral são terapias menos tóxicas que a quimioterapia.

Como citado, diversas mutações guiadoras são descritas em câncer de pulmão, como KRAS (30%), translocação de ALK (3 a 4%), translocação ROS1 (1%), amplificação de MET (1%). Para algumas dessas mutações, estão em desenvolvimento terapias-alvo molecular (amplificação MET, ROS1), com resultados promissores em estudos clínicos.

No caso da translocação de ALK, o bloqueio dessa via por meio de terapia-alvo promove aumento das taxas de resposta e da sobrevida livre de progressão quando comparado à quimioterapia em CNPCP não escamoso. A terapia-alvo molecular disponível para essa finalidade é o crizotinibe, ainda não aprovado para uso no Brasil, até a presente data.

Quimioterapia citotóxica

No CNPCP, quando não for identificada a mutação guiadora, o tratamento sistêmico para a doença metastática consiste na quimioterapia. Denomina-se quimioterapia de primeira linha aquela instituída no momento do diagnóstico de doença metastática, ou seja, a primeira linha terapêutica. O tratamento com combinação de drogas é mais eficaz que a monoterapia, e as combinações de escolha são baseadas em cisplatina ou carboplatina, associados a outro agente, como paclitaxel, gencitabina, vinorelbina, docetaxel ou pemetrexede, este último ativo somente em histologias não escamosas. As taxas de resposta ao tratamento estão em torno de 30 a 40%.

A quimioterapia confere um benefício na sobrevida global, e os pacientes alcançam sobrevida mediana da ordem de 10 a 11 meses. Não há diferença de eficácia entre cisplatina ou carboplatina como droga base do esquema, bem como não há superioridade de nenhuma combinação sobre as outras. Todas as combinações são possibilidades adequadas para a primeira linha, a escolha é baseada no perfil de toxicidades esperado para cada droga, na experiência de cada serviço, na histologia e nos custos envolvidos. As principais toxicidades associadas ao tratamento são: hematológica (citopenias), alopecia, náuseas e vômitos, neuropatia periférica, astenia, nefrotoxicidade, diarreia e mucosite.

Bevacizumabe é um anticorpo monoclonal direcionado ao fator de crescimento de endotélio vascular, isoforma A (VEGF-A). O VEGF está envolvido na angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos a partir dos preexistentes), etapa essencial na progressão tumoral. Para os subtipos não escamosos existe benefício (aumento de taxa de resposta e ganho de sobrevida global) em associar bevacizumabe ao esquema de quimioterapia, essa é uma opção disponível para uso em primeira linha.

A terapia de manutenção com pemetrexede ou bevacizumabe após 4 a 6 ciclos de quimioterapia pode ser empregada naqueles pacientes que não apresentaram progressão durante o tratamento, aumenta o tempo para progressão e promove ganho de sobrevida global, em pacientes selecionados.

Carcinoma de pequenas células do pulmão

Introdução e patologia

O carcinoma de pequenas do pulmão de pequenas células (CPPC) apresenta características particulares que o leva a ser classificado separadamente do CNPCP, como alta fração de proliferação celular e ser frequentemente diagnosticado na forma de doença metastática (75%), marcante resposta inicial aos tratamentos com químio e radioterapias, recidiva precoce de doença e ausência de terapia dirigida aos marcadores moleculares específicos, diferente do CNPCP.

A redução da incidência nos países ocidentais desde a década passada traduz o reflexo das políticas para redução do consumo de tabaco, posto que a patogênese desta neoplasia guarda íntima relação com elevada carga tabágica (consumo de cigarros/ano); é entidade rara em pacientes não tabagistas e jovens.

O CPPC faz parte de um grupo de tumores que apresenta microscopicamente células pequenas, redondas e azuis. Ressalta-se que toda amostra tida como CPPC precisa ser avaliada ou revisada por patologista experiente em tumores de pulmão, capaz de estabelecer diagnóstico diferencial com outras neoplasias, como tumores carcinoides típico e atípico, carcinoma de células de Merkel, carcinoma de grandes células, sarcomas, linfomas e neuroblastoma. Apresenta imunoexpressão de citoqueratinas, TTF-1, marcadores neuroendócrinos (CD56, cromogranina, sinaptofisina) e elevado índice de marcação com Ki-67.

Apresentação clínica

Em função da elevada taxa de multiplicação celular, esses tumores apresentam-se frequentemente como doença avançada ou metastática ao diagnóstico. Tipicamente, os sintomas ocorrem de forma inespecífica em pacientes com elevada carga tabágica (> 30 anos/maço), como tosse seca, perda ponderal, inapetência ou dor torácica. Do ponto de vista radiológico, apresenta grandes massas mediastinais e metástases à distância, ocorrendo mais frequentemente em ossos, figado, pulmão, adrenal e sistema nervoso central.

O carcinoma de pequenas células do pulmão é reconhecido pela associação com síndromes paraneoplásicas, tais como síndrome de Eaton-Lambert, encefalite límbica, amaurose retiniana, degeneração cerebelar, síndrome de Cushing, hiponatremia e acromegalia, conforme citado anteriormente. Tais síndromes eventualmente podem melhorar com o controle da doença por meio do tratamento sistêmico com quimioterapia, contudo não obrigatoriamente.

A expectativa de vida ainda é limitada a cerca de 14 a 20 meses na doença limitada e 9 a 11 meses na doença extensa, a despeito de elevadas taxas de resposta em primeira linha, 80% na doença limitada e 60% na doença extensa.

Estadiamento

Todo paciente com carcinoma de pequenas células do pulmão deve ser avaliado e estadiado com brevidade devido ao caráter rapidamente progressivo de evolução da neoplasia.

- História clínica e exame físico com atenção ao SNC.
- Laboratório: hemograma, provas de função hepática e renal, LDH, fosfatase alcalina e eletrólitos.
- Exames de imagem: TC de tórax, abdômen, pelve; TC ou RM de crânio com contraste; cintilografia óssea; PET-CT pode ser considerado quando houver doença limitada, especialmente em pacientes estádio I com possibilidade de tratamento cirúrgico.

Há dois sistemas de estadiamento: o TNM, baseado na 7ª edição da AJCC (como já descrito) e o estadiamento do VALSG (Veteran Administration Lung Cancer Study Group), que divide a neoplasia em:

- Doença limitada: acometimento restrito a um hemitórax, dentro de um campo de radioterapia, incluindo-se linfonodos regionais e supraclavicular unilateral.
- Doença extensa: acometimento além do que se considera doença limitada, incluindo metástases à distância e linfonodos supraclaviculares contralaterais.

Tratamento

Doença limitada

Tais pacientes devem ser tratados com quatro ciclos de quimioterapia (cisplatina e etoposídeo) em concomitância à radioterapia, de forma que a esta se inicie até no máximo no 2º ciclo de quimioterapia. Atraso no início da concomitância implica em redução da sobrevida global.

Pacientes com estádio I (T1-T2, N0, M0), se possível, devem confirmar o estádio por PET-CT e serem avaliados para possibilidade de conduta cirúrgica, caso possível, complementada por químio e radioterapias concomitantes em caráter adjuvante.

Radioterapia de crânio total profilática (PCI) está indicada após o término do tratamento com químio e radioterapias, nos pacientes que obtiverem resposta ao tratamento, pois PCI oferece redução da incidência de metástases sintomáticas em SNC e ganho adicional de sobrevida global em torno de 5%.

Doença extensa

O tratamento baseia-se em quimioterapia e tem caráter paliativo. Apesar das elevadas taxas de resposta observadas, os pacientes habitualmente apresentam recidiva de doença em poucos meses, com sobrevida estimada em torno de 9 a 11 meses.

Os regimes de primeira linha baseiam-se em na associação de etoposídeo ou irinotecano a um agente derivado de platina, por quatro a seis ciclos. Cisplatina ou carboplatina podem ser igualmente utilizadas, sem prejuízo da sobrevida.

Frequentemente os pacientes não conseguem ser submetidos a um regime de segunda linha devido ao declínio clínico (paclitaxel e topotecano são opções). Entretanto, os candidatos podem ser reexpostos aos regimes contendo platina, caso haja progressão após três meses do último tratamento com derivados de platina.

Radioterapia de crânio total profilática e de consolidação em mediastino podem ser administradas em pacientes portadores de doença extensa, que não progrediram à primeira linha de tratamento.

Considerações finais

O câncer de pulmão é a neoplasia responsável pelo maior número de mortes por câncer no mundo, e o tabagismo o principal fator de risco. Estadiamento adequado é essencial para o planejamento do tratamento, além de amostras representativas de tecido tumoral.

O tratamento é multidisciplinar e deve ser discutido para cada paciente individualmente.

As diversas modalidades terapêuticas disponíveis para o tratamento do CNPCP metastático são eficazes em promover aumento de sobrevida, e principalmente, alívio de sintomas e melhora da qualidade de vida. Avanços recentes, como os antiangiogênicos e as terapias-alvo molecular, foram muito importantes para a melhora dos desfechos obtidos com o tratamento.

A principal prevenção ainda é a cessação de tabagismo e aguardam-se dados maduros para incorporar o rastreamento com o uso de TC de baixa energia como padrão de cuidado.

Referências bibliográficas

- Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT 3rd, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. Lancet. 2009;374(9687):379-86.
- NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for nonsmall-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet. 2014;383:1561.
- Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a doubleblind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012;13:247-55.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009;361:947-57.
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al.; LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol. 2008;26(21):3552-9.
- Pass HI, Scagiotti G, editors. The IASLC multidisciplinary approach to thoracic oncology. International Association for the Study of Lung Cancer. Aurora, 2015.
- Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006;355:2542-50.
- Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al.; PROFILE 1014 Investigators. First-Line Crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2014;371:2167-77.
- Travis WD, et al., editors. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. In: World Health Organization classification of tumors. Lyon: IARC Press, 2015.

Câncer de Colo de Útero

Daniela de Freitas Vanessa da Costa Miranda

SUMÁRIO

Introdução, 508

Epidemiologia, 508

Fatores de risco, 508

Prevenção, 508

Patologia, 509

Rastreamento, 509

Sintomas, 510

Estadiamento, 510

Tratamento, 510

Doença estádio IA1, 510

Doença IA2 e IB1, 511

Doença IB2 e IIA, 511

Doença IIB a IVA, 511

Tratamento pós-operatório, 512

Tratamento pós-operatório conforme o risco, 512

Doença metastática, 512

Quimioterapia sistêmica com esquemas de combinação de platina (cisplatina ou carboplatina), 512

oc platina (cispiatria od carbopiatria,

Adição do bevacizumabe, 513

Situações especiais, 513

Metástases pulmonares, 513

Tratamento na doença metastática recorrente, 513

Tratamento da recorrência locorregional, 514

Pacientes já submetidas à radioterapia prévia, 514

Pacientes que não receberam radioterapia prévia, 514

Pacientes com recidiva exclusiva linfonodo para-aórtico, 514

Seguimento, 514

Referências bibliográficas, 514

Introdução

O câncer de colo de útero é um problema de saúde pública no Brasil, e a segunda causa de câncer na população feminina, acometendo principalmente mulheres jovens. Na última década, segundo dados divulgados pelo Ministério da Saúde, houve aumento de 28,6% nos óbitos por essa neoplasia reforçando a necessidade de medidas abrangentes para detecção precoce, prevenção e tratamento adequado. A vacina contra o papilomavírus humano (HPV), principal responsável pelo desenvolvi-

mento do câncer de colo do útero, foi incorporada ao calendário de vacinação brasileiro em 2014 e espera-se que, com essa ação, no futuro, este tipo de câncer tenha drástica redução na incidência.

Epidemiologia

O câncer de colo do útero é o quarto tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo, responsável pelo óbito de 265 mil mulheres por ano¹.

No Brasil, o câncer de colo do útero é a terceira causa de câncer nas mulheres, os dados divulgados pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimavam 15.590 casos novos em 2014. É a quarta causa de morte por neoplasia na população feminina, com 4.800 óbitos por ano. É mais frequente em mulheres jovens, na idade de 20 a 49 anos. Nos EUA, a média de idade ao diagnóstico é de 48 anos. A incidência é de aproximadamente duas vezes maior nos países em desenvolvimento comparado aos países desenvolvidos².

Fatores de risco

A infecção pelo HPV é na maioria dos casos o agente etiológico relacionado ao câncer de colo do útero. Entre os mais de 40 subtipos de HPV já identificados na mucosa genital, 15 são conhecidos como oncogênicos, os sorotipos 16 e 18 estão relacionados a 70% dos casos de câncer de colo do útero³. Os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer relacionam-se ao risco da infecção pelo HPV que é transmissível por contato.

Como fator de proteção, a circuncisão masculina diminui a incidência de infecção pelo HPV em 25% e as parceiras têm menor risco de câncer de colo do útero⁴.

O Quadro 1 lista os principais fatores de risco associados ao câncer de colo do útero⁵⁻⁷.

Prevenção

Existem atualmente três tipos de vacina contra o HPV, a bivalente, a quadrivalente e a nonavalente. A recomendação é que a vacina seja administrada antes do início da

do út	adro 1. Principais fatores de risco associados ao câncer de colo tero
Infec	ção pelo vírus HPV*
Múlt	iplos parceiros sexuais
ldad	e precoce na primeira relação sexual
Histó	iria prévia de DST
lmun	ossupressão
Taba	gismo**
Uso	de anticoncepcionais orais
Baix	o nível socioeconômico
Mult	iparidade
·· É fa	cipalmente os sorotipos 16 e 18. stor de risco para as histologias espinocelular, pequenas células e pescamoso, não aumenta o risco de adenocarcinoma de colo de útero.

vida sexual. A faixa etária estabelecida nos estudos randomizados foi dos 9 aos 26 anos de idade⁸⁻¹⁰.

A vacina quadrivalente protege contra os sorotipos 6, 11, 16 e 18, prevenindo a infecção pelos tipos virais mais comuns nas verrugas genitais, sorotipos 6 e 11 e dos tipos mais comuns no câncer de colo do útero, sorotipos 16 e 18. A vacina bivalente protege contra HPV sorotipos 16 e 18. A nonavalente foi comparada à vacina tetravalente mostrando eficácia semelhante, inclui adicionalmente aos subtipos da tetravalente, os sorotipos 31, 33, 45, 52 e 58.

A incorporação da vacina contra HPV no Programa Nacional de Imunizações foi aprovada em 2014 pelo Ministério da Saúde, na rede pública a vacina quadrivalente é administrada em meninas de 9 a 11 anos.

Como a vacinação foi adotada recentemente, não há dados disponíveis sobre o impacto em massa na mortalidade por câncer de colo do útero.

Patologia

A histologia do carcinoma espinocelular (CEC) é a mais comum, é responsável por 70 a 80% dos cânceres de colo do útero. Apenas 8% dos casos de carcinoma de colo do útero são diagnosticados na fase metastática. O principal sítio de recorrência é locorregional e em segundo lugar, linfonodos para-aórticos. As metástases a distância costumam comprometer figado, pulmão e ossos¹¹.

A histologia adenocarcinoma ocorre em 15 a 25% dos cânceres de colo do útero, metástases hematogênicas e linfáticas são mais frequentes que nos CEC. Metástase ovariana também é mais frequente nessa histologia, ocorre em aproximadamente 5% dos casos. Ooforectomia faz parte do tratamento cirúrgico. Prognóstico provavelmente pior, há estudos que questionam a histologia isolada como fator prognóstico. Entretanto, são tumores que evoluem com doença a distância em uma proporção maior que os CEC^{12,13}.

A histologia adenoescamosa, menos frequente, causa de 3 a 5% dos cânceres de colo do útero, exibe diferenciação glandular e escamosa e tem prognóstico pior que os CEC e os adenocarcinomas¹⁴.

O carcinoma neuroendócrino de pequenas células é a histologia mais rara, responsável por 0,5 a 1% das neoplasias malignas de colo do útero. O tabagismo é um forte fator de risco, evolui com metástase a distância precocemente, e frequente metástase em cérebro. O prognóstico é muito ruim, mesmo em casos nos quais a doença for localizada, a sobrevida em 5 anos é de aproximadamente 30%. Tem o tratamento controverso, costuma seguir os princípios de tratamento do câncer de pulmão de pequenas células¹⁵.

Tabela 1. Principais subti	pos histológicos	
Subtipo histológico	Frequência	
CEC	70-80%	
Adenocarcinoma	15-25%	
Adenoescamoso	3-5%	
Pequenas células	0,5-1%	

Rastreamento

Há diminuição da mortalidade por câncer de colo do útero com técnicas de rastreamento. Papanicolau anual ou colpocitologia oncótica é a técnica de rastreamento recomendada pelo Ministério da Saúde no Brasil, prioritariamente para mulheres dos 25 aos 64 anos. Trata-se de um exame citológico que examina a morfologia das células da mucosa do colo do útero, avaliando displasias celulares sugestivas de infecção pelo HPV. O exame deve ser realizado anualmente e após 2 exames anuais consecutivos normais, pode passar a ser realizado a cada 3 anos. Tal recomendação baseia-se na observação da história natural do câncer do colo do útero, que apresenta lenta evolução para lesões invasivas, sendo assim o exame permite a detecção precoce de lesões pré-neoplásicas e o tratamento oportuno.

Na ausência de tratamento, o tempo mediano entre a detecção de uma displasia leve (NICI) e o desenvolvimento de carcinoma in situ é de 58 meses, enquanto para as displasias moderadas (NIC II) este tempo é de 38 meses e, nas displasias graves (NIC III), de 12 meses. Em geral, estima-se que a maioria das lesões de baixo grau regridem espontaneamente, enquanto cerca de 40% das lesões de alto grau não tratadas evoluem para câncer invasor em um período médio de 10 anos¹⁶.

Outra forma de rastreamento é a pesquisa do DNA do HPV por técnicas de hibridização in situ, que identifica o subtipo do HPV, permitindo a melhor estimativa do risco da paciente desenvolver um câncer de colo do útero, com isso fornece subsídios para o médico assistente determinar a melhor rotina de seguimento¹⁷. Inspeção visual do colo do útero com ácido acético ou lugol é outra possibilidade de rastreamento e pode identificar le-

sões suspeitas mesmo na ausência de alteração no Papanicolau¹⁸.

Sintomas

O câncer de colo do útero tem o curso indolente e é frequentemente assintomático nas fases iniciais. Eventualmente pode cursar com sangramento vaginal intermitente ou após relação sexual e secreção vaginal anormal, possivelmente relacionada à infecção secundária. Nos casos mais avançados, podem ocorrer sintomas urinários, por exemplo, urgência miccional e hematúria, sintomas intestinais como hematoquezia, dor pélvica ou lombar que irradia para face posterior dos membros inferiores e sintomas relacionados a fistulas, como descarga vaginal de urina ou fezes.

Estadiamento

O estadiamento da FIGO é o mais utilizado e é baseado em dados clínicos, principalmente exame físico com exame ginecológico. O TNM também é utilizado, seguindo as definições determinadas pela AJCC e inclui exames de imagem¹⁹.

Habitualmente são solicitados exames laboratoriais, incluindo função renal, hepática, hemograma completo, sorologias para HIV, hepatites B e C e sífilis, radiografia ou tomografia de tórax, tomografia de abdome superior, com a finalidade de avaliar os linfonodos para-aórticos e ressonância de pelve (ou tomografia de pelve, se ressonância não estiver disponível). Em casos selecionados: colonoscopia e cistoscopia.

A tomografia por emissão de pósitrons aliada à tomografia computadorizada (PET-TC) não está indicada de rotina.

Tratamento

O tratamento depende do estadiamento inicial, seguem os princípios de tratamento conforme o estádio.

Doença estádio IA1

Nesse estádio, as chances de cura são muito elevadas e o tratamento é cirúrgico. Na ausência de invasão angiolinfática, a histerectomia total é o tratamento padrão. O risco de metástase linfonodal é muito baixo, menor que 1%, portanto, não há necessidade de linfadenectomia pélvica e para-aórtica²⁰. Em mulheres com desejo reprodutivo, o tratamento conservador com conização (remoção de parte do colo do útero) oferece resultados muito semelhantes à histerectomia total. Um estudo retrospectivo com 1.409 pacientes, que comparava as duas modalidades terapêuticas, a sobrevida global em 5 anos foi de 98% para as mulheres que foram submetidas à conização versus 99% àquelas que foram submetidas à histerectomia²¹.

A braquiterapia isolada é uma opção para mulheres com comorbidades, sem condições cirúrgicas²².

Estádio FIGO	Definição				
	I-Tumor confinado ao colo do útero IA-Tumor pré-clínico. Diagnóstico microscópico. Invasão do estroma ≤ 5 mm e extensão ≤ 7 mm IA1-Invasão do estroma ≤ 3 mm IA2-Invasão do estroma entre 3 e 5 mm IB-Tumor clinicamente visível. Invasão do estroma > 5 mm e extensão > 7 mm IB1-Lesão clínica até 4 cm de diâmetro IB2-Lesão clínica > 4 cm de diâmetro				
II	II-Carcinoma estende-se além do colo do útero, não atingindo, entretanto, a parede pélvica; compromete somente dois terços superiores da vagina IIA-Não há comprometimento do paramétrio IIA1-Lesão clínica até 4 cm de diâmetro IIA2-Lesão clínica maior que 4 cm de diâmetro IIB-Invasão do paramétrio				
III	III-Carcinoma estende-se até a parede pélvica e/ou envolve o terço inferior da vagina e/ou linfonodos regionais IIIA-Não atinge a parede pélvica (somente o terço inferior da vagina) IIIB-Extensão para parede pélvica e/ou uretero-hidronefrose e/ou exclusão renal e/ou comprometimento de linfonodo regional				
IV	IV-Carcinoma estende-se além da pelve ou atinge a mucosa de bexiga e/ou reto IVAA-Tumor estende-se a órgãos adjacentes IVB-Metástase a distância (incluindo linfonodos para-aórticos)				

Qua 7º edi	adro 3. Estadiamento do carcinoma de colo do útero - AJCC, ção
Tumo	r primário (T)
Tx	Tumor primário não avaliado
TO	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
Ti	T1-Tumor confinado ao colo do útero T1A-Tumor pré-clínico. Diagnóstico microscópico. Invasão do estroma ≤ 5 mm e extensão ≤ 7 mm T1A1-Invasão do estroma ≤ 3 mm T1A2-Invasão do estroma entre 3 e 5 mm T1B-Tumor clinicamente visível. Invasão do estroma > 5 mm e extensão > 7 mm T1B1-Lesão clínica até 4 cm de diâmetro T1B2-Lesão clínica > que 4 cm de diâmetro
T2	T2-Carcinoma estende-se além do colo do útero, não atingindo, entretanto, a parede pélvica; compromete somente dois terços superiores da vagina T2A-Não há comprometimento do paramétrio T2A1-Lesão com até 4 cm de diâmetro T2A2-Lesão maior que 4 cm de diâmetro T2B-Invasão do paramétrio
	Continua

ТЗ	T3-Carcinoma estende-se até a parede pélvica e/ou envolve o terço inferior da vagina				
	T3A-Não atinge a parede pélvica (somente o terço inferior da vagina)				
	T3B-Extensão para parede pélvica e/ou uretero-hidronefrose e/ou exclusão renal e/ou comprometimento de linfonodo regional				
T4	T4-Carcinoma estende-se além da pelve ou atinge a mucosa de bexiga e/ou o reto				
N (st	atus linfonodal)				
NX	Linfonodos não avaliados				
N0	Ausência de comprometimento linfonodal				
N1	Linfonodos pélvicos				
Metá	stase a distância (M)				
MO	Sem evidência de metástase a distância				
MI	Metástase a distância, incluindo linfonodos para-aórticos.				

Agrupamen	to TNM			
Estádio				
1	IA IA1 IA2	T1N0M0 T1A1N0M0 T1A2N0M0 T1BN0M0		
	IB IB1 IB2	T1B1N0M0 T1B2N0M0		
"	IIA IIA1 IIA2 IIB	T2ANOMO T2A1NOMO T2A2NOMO T2BNOMO		
III	IIIA IIIB	T3ANOMO T3BqqNM0/T1-T3N1M0		
IV	IVA IVB	T4N0M0 /T4N1M0 qqTqqNM1		

A invasão angiolinfática é o maior preditor de risco de recorrência em mulheres com estádio IA1, o risco de metástase linfonodal nesses casos é de 5%. Quando há invasão angiolinfática, recomenda-se a dissecção linfonodal pélvica bilateral²³.

Doença IA2 e IB1

A histerectomia total com linfadenectomia oferece curabilidade de 85 a 90% dos casos. A chance de comprometimento linfonodal é de cerca de 5% e a abordagem dos linfonodos pélvicos é imperativa²⁴. A traquelectomia radical é uma opção de tratamento para mulheres que desejam preservar a capacidade reprodutiva. A chance de engravidar após esse procedimento é de 70 a 79%²⁵.

A radioterapia externa tem a mesma chance de sucesso que a cirurgia. Um estudo randomizado com 343 pacientes com câncer de colo do útero IB e II comparou o tratamento cirúrgico com a radioterapia isolada, a sobrevida global em 5 anos e a sobrevida livre de progressão de doença foi idêntica nos 2 braços, (83 e 74%, respectivamente). Importante que as pacientes que foram para cirurgia e apresentavam fatores patológicos de risco (envolvimento de paramétrio, margens positivas e linfonodos pélvicos comprometidos) eram submetidas à radioterapia adjuvante pós-operatória²⁶.

Nos pacientes com histologia de adenocarcinoma, há uma metanálise mostrando a superioridade do tratamento cirúrgico sobre à radioterapia. Portanto, radioterapia não é utilizada como tratamento único definitivo nessa situação²⁷.

Doença IB2 e IIA

A histerectomia radical com linfadenectomia oferece cerca de 70% de chance de cura, uma das vantagens é um acurado estadiamento patológico que traz informações importantes do prognóstico e permite ajustes na agressividade do tratamento pós-operatório. O principal argumento contra a cirurgia primária, nos estádios clínicos Ib2 e II A, é o fato de que a maioria das pacientes terá fatores de risco patológicos que determinarão o tratamento adicional com radioterapia ou quimiorradioterapia pós-operatória. Pelos dados do GOG apenas 12% das mulheres nesta situação não necessitam de tratamento adicional pós-operatório²⁸.

O índice de complicações pós-operatória é significativamente maior nas mulheres que recebem radioterapia adjuvante do que naquelas que recebem tratamento exclusivo com radioterapia ou quimiorradioterapia (11 versus 2%)²⁹.

A quimiorradioterapia com cisplatina na dose 40 mg/m² semanal por 6 semanas consecutivas concomitante à radioterapia externa na dose de 50,4 Gy, seguida por 4 doses de braquiterapia de 7 Gy cada é o tratamento padrão para pacientes com estádio maior que II. A metanálise que inclui 4.580 pacientes mostrou vantagem absoluta de sobrevida global de 12% para aqueles que receberam tratamento com quimiorradioterapia baseada em cisplatina, o benefício foi mais evidente nos pacientes com estádios I e II³0,3¹.

Doença IIB a IVA

A quimiorradioterapia concomitante com cisplatina 40 mg/m² semanal durante à radioterapia externa seguida por braquiterapia oferece taxas de cura em torno de 57% em 5 anos³0,31.

Publicado em 2011, um estudo mexicano fase III randomizado com 515 pacientes portadoras de carcinoma de colo de útero em estádios IIB a IVA, foram randomizadas em 2 braços. O grupo gencitabina recebeu 40 mg/ m² de cisplatina e 125 mg/m² de gencitabina semanal por 6 semanas concomitantemente à aplicação de radioterapia externa (50,4 Gy em 28 aplicações 1,8 Gy, 5 vezes por semana) seguida de braquiterapia (30 a 35 Gy). Na sequência, então, eram aplicados dois ciclos adjuvantes de gencitabina 1.000 mg/m² no D1, D8 e cisplatina 50 mg/ m² no D1 a cada 21 dias. As pacientes randomizadas no grupo-padrão receberam seis doses semanais de 40 mg/ m2 de cisplatina com radioterapia simultânea, seguida de braquiterapia da mesma maneira que o grupo tratado com gencitabina. A incidência de toxicidades de grau 3 ou 4 foi significativamente maior entre as pacientes do grupo da gencitabina (86,5 versus 46,3%), houve 2 óbitos relacionados ao tratamento no grupo da gencitabina. Entretanto, a melhora na sobrevida global foi significativamente maior entre as pacientes do grupo gencitabina (78 versus 69%; p = 0.0224) e o tempo livre de progressão da doença também apresentou melhora significativa (p = 0,0008)32. Como houve ganho significativo em sobrevida global, esse esquema é a primeira escolha de tratamento em algumas instituições, porém deve-se ter cautela pelo alto índice de complicações e a falta de outros estudos que confirmem esses achados.

Tratamento pós-operatório

Para pacientes candidatas à cirurgia primária, as características anatomopatológicas devem ser cuidadosamente avaliadas para determinar a necessidade de tratamento pós-operatório. Essas pacientes devem ser classificadas em baixo, intermediário e alto riscos considerando o tamanho do tumor, a profundidade da invasão estromal e a presença de invasão angiolinfática (IAL).

Risco baixo

Ausência de fatores de risco intermediário e alto.

Risco intermediário

Presença de dois de três fatores: invasão angiolinfática, tumor maior que 4 cm e invasão do estroma maior que um terço.

Risco alto

Comprometimento de linfonodos pélvicos, margem cirúrgica positiva ou comprometimento microscópico do paramétrio.

Tratamento pós-operatório conforme o risco

Nas pacientes de risco baixo não há benefício em tratamentos adicionais.

No risco intermediário, radioterapia adjuvante mostra redução de 42% no risco de morte e 46% da taxa de recorrência. As pacientes com adenocarcinoma ou adenoescamoso tiveram maior magnitude de benefício com a radioterapia adjuvante²⁹.

Para pacientes de alto risco, o estudo prospectivo randomizado fase III GOG 109, incluiu 268 pacientes com estadiamento FIGO IA(2), IB e IIA tratadas com histerectomia radical e linfadenectomia pélvica que apresentavam fatores de alto risco, foram randomizados para radioterapia adjuvante ou quimiorradioterapia, a quimioterapia consistia de cisplatina, 70 mg/m² EV, no D1, e 5-FU, 1.000 mg/m²/dia EV, em infusão contínua, do D1 ao D4, a cada 21 dias por 2 ciclos, seguido de 2 ciclos adicionais do mesmo esquema de quimioterapia, totalizando 4 ciclos. A sobrevida livre de progressão de doença (80 versus 63%, p = 0,003) e a sobrevida global (81 versus 71%, p = 0,007) foram significativamente maior no grupo que recebeu químio- e radioterapias. Os subgrupos que mais se beneficiaram foram os das pacientes com tumores maior que 2 cm (77 versus 58%) com melhora absoluta de 19% em sobrevida global em 5 anos e das pacientes com 2 ou mais linfonodos comprometidos³³. Os dados da metanálise da Cochrane também confirmam o benefício da adição da quimioterapia à radioterapia adjuvante da ordem de 10% absoluto^{34,35}.

Doença metastática

O tratamento na doença metastática tem como objetivo melhorar a qualidade de vida com paliação dos sintomas e aumentar a sobrevida global. Nesse estágio, a doença raramente tem possibilidades de cura, com menos de 6% das pacientes vivas em 5 anos. Atualmente com os avanços do tratamento, a mediana de sobrevida está em torno de 18 meses.

Como o tratamento tem intuito paliativo, as comorbidades da paciente e o performance status devem ser cuidadosamente avaliados antes da decisão sobre qual tratamento será oferecido. A seguir as principais opções disponíveis.

Quimioterapia sistêmica com esquemas de combinação de platina (cisplatina ou carboplatina)

Quimioterapia com cisplatina monodroga ou combinações com platina foram amplamente estudadas para o tratamento dos tumores de colo do útero. A combinação mais utilizada atualmente é cisplatina com paclitaxel baseada nos estudo GOG 0169 e GOG 204.

O estudo fase III GOG 0169 randomizou 280 mulheres para receberem cisplatina 50 mg/m² a cada 21 dias ou a mesma dose de cisplatina com paclitaxel 135 mg/m² a cada 21 dias por 6 ciclos. A combinação foi associada à mais alta taxa de resposta (36 versus 19%, p 0,002) e média de sobrevida livre de progressão (4,8 meses versus 2,8 meses; p < 0,001), entretanto, não houve diferenças na sobrevida global e a qualidade de vida foi semelhante nos dois braços. O GOG considera cisplatina e paclitaxel o esquema padrão para o tratamento quimioterápico de primeira linha do câncer de colo do útero metastático³6.

Outra combinação avaliada pelo grupo GOG no estudo 0179 foi a combinação de cisplatina com topotecano. Único estudo que mostrou diferenças em sobrevida global, incluiu 356 mulheres randomizadas para cisplatina 50 mg/m² no D1 com ou sem topotecano 0,75 mg/m² D1 a D3, a cada 3 semanas. A taxa de resposta (27 versus 13%), a sobrevida livre de progressão (27 versus 13%) e sobrevida global (9,4 meses versus 6,5 meses) foram significativamente maiores para as mulheres que receberam

o tratamento combinado. A toxicidade, principalmente hematológica, foi maior para a combinação de cisplatina com topotecano³⁷.

Com a finalidade de avaliar qual seria a melhor combinação com cisplatina, o estudo GOG 204 comparou cisplatina e paclitaxel com outros esquemas de combinação de drogas com cisplatina. As mulheres eram alocadas em 4 braços: cisplatina com paclitaxel, cisplatina com gencitabina, cisplatina com vinorelbina e cisplatina com topotecano. O estudo fechou precocemente após a inclusão de 434 mulheres das 513 planejadas porque não mostrava superioridade dos outros esquemas em relação à cisplatina e ao paclitaxel. A sobrevida global mediana foi de 12,9 meses para cisplatina e paclitaxel e variou de 10 a 10,3 meses para cisplatina em combinação com vinorelbina, gencitabina e com topotecano. O perfil de toxicidade e a qualidade de vida foram semelhantes nos 4 braços. Portanto, como as diferenças em sobrevida global parecem marginais, o esquema de primeira linha deve ser individualizado com base em toxicidade e preferências do médico e da paciente³⁸.

Como o uso de cisplatina causa efeitos colaterais indesejáveis, incluindo náuseas, vômitos e nefrotoxicidade, a carboplatina em vez da cisplatina em combinação com paclitaxel, foi avaliada em estudos retrospectivos não controlados, mostrava taxas de repostas e sobrevida livre de progressão de doença semelhantes, porém associados a menos toxicidade39-41. Em um estudo japonês fase III de não inferioridade publicado em 2015, 253 pacientes com câncer cervical metastático ou recorrente foram randomizadas para receber paclitaxel com cisplatina ou paclitaxel com carboplatina. A sobrevida mediana foi de 18,3 meses com cisplatina versus 17,5 meses no grupo carboplatina. Entre as pacientes do grupo carboplatina, a sobrevida global foi menor naquelas que não haviam recebido previamente cisplatina (13 meses versus 23,2 meses). Neste estudo, os autores concluíram que carboplatina não é inferior a cisplatina na primeira linha de quimioterapia, entretanto a cisplatina continua sendo a droga mais importante no tratamento destas pacientes42.

Adição do bevacizumabe

Até 2014, o tratamento quimioterápico padrão de primeira linha em pacientes com câncer de colo do útero era composto por doublet de platina (o esquema mais utilizado era cisplatina e paclitaxel), porém foi neste ano que foi publicado o estudo que testou bevacizumabe em associação com quimioterapia nas pacientes com câncer de colo do útero. Bevacizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) que visa a inibir a angiogênese tumoral.

O estudo GOG 240 incluiu 452 pacientes randomizadas para receber bevacizumabe associado ou não à quimioterapia, que poderia ser composta por cisplatina 50 mg/m² associada ao paclitaxel 135/175 mg/m² ou topotecano 0,75 mg/m² nos dias 1 a 3, associado ao paclitaxel 175 mg/m². Quando comparados os grupos de quimio-

terapia, o grupo topotecano e paclitaxel não foi superior ao cisplatina e paclitaxel. Quando comparados os dois braços de quimioterapia em conjunto, a adição de bevacizumabe aumentou a sobrevida global (17 meses versus 13,3 meses, p = 0,004) e a taxa de resposta (48 versus 36%, p = 0,008). Com relação ao perfil de toxicidade, as pacientes que receberam bevacizumabe apresentaram mais hipertensão grau ≥ 2 (25 versus 2%), eventos tromboembólicos grau ≥ 3 (8 versus 1%) e fistulas gastrintestinais grau ≥ 3 (3 versus 0%). Após a publicação deste estudo, o uso de bevacizumabe associado à quimioterapia se tornou a terapia de primeira linha padrão para pacientes com câncer de colo do útero em pacientes sem contraindicação ao uso de antiangiogênicos⁴3.

Situações especiais

Metástases pulmonares

Ressecção de metástase pulmonar pode ser curativa em uma minoria dos casos. Uma série retrospectiva que avaliou o impacto da abordagem cirúrgica realizada em 21 mulheres que apresentavam de 1 a 2 nódulos pulmonares suspeitos, revelou outro diagnóstico em 10 pacientes (primário de pulmão em 7 pacientes, tuberculose em 1 e anatomopatológico normal em 2 pacientes), 16 mulheres estavam vivas e sem evidência de doença após 16 meses de seguimento. A abordagem cirúrgica de nódulos pulmonares isolados pode, além do impacto terapêutico, trazer informações relevantes quanto à etiologia da lesão permitindo o tratamento adequado⁴⁴.

Tratamento na doença metastática recorrente

Para pacientes que receberam tratamento de primeira linha para doença metastática ou recorrente, não há estudos controlados que determinem o melhor tratamento. Vários estudos pequenos mostram modesta atividade de diversos agentes.

Regime	N	TR 96	SLP (m)	SG (m)
Bevacizumabe ⁴⁸ 15 mg/kg EV D1 a cada 21 dias	46	11	3,4	7,29
Docetaxel ⁴⁶ 100 mg/m² EV D1 a cada 21 dias	27	8,7	3,8	7
5-FU ^{e7} 5-FU 370 mg/m² bolo D1-D5 com leucovorin 200 mg/m² EV bolo, a cada 28 dias	55	8,8	NA	NA
Ifosfamida ⁴⁸ 1,5 g/m² EV D1-D5 a cada 21-28 dias	56	15	NA	NA
				(continue

Gencitabina ^{se} 800 mg/m² D1, 8, 15 a cada 28 dias	25	8	1,9	4,8
Irinotecano ^{so} 120 mg/m² EV semanal D1, 8, 15 e 22 a cada 6 semanas	42	21	3	6,4
Mitomicina ⁵¹ 6 mg/m² com cisplatina 50 mg/m² EV D1 a cada 4 semanas	33	42	5	11,2
Topotecano ^{s2} 3 mg/m² semanal contínuo	22	0*	3,5	7

Tratamento da recorrência locorregional

Pacientes que apresentam recorrência pélvica isolada após tratamento inicial podem ser potencialmente curáveis desde que não tenham metástases a distância.

Pacientes já submetidas à radioterapia prévia

As pacientes que apresentam recidiva central, com pequeno volume de doença, já irradiadas anteriormente, podem ser tratadas com histerectomia radical. Diversos estudos retrospectivos mostram a taxa de sobrevida global em 5 anos de 30 a 50%^{53,54}.

Pacientes que apresentam recidiva central volumosa e foram anteriormente submetidas à radioterapia e ou já realizaram histerectomia prévia, podem em casos altamente selecionados, ser candidatas à exenteração pélvica. Os fatores prognósticos associados ao melhor resultado incluem, recidivas menores que 3 cm, massas centrais móveis que recorreram 1 ano ou mais após o tratamento radioterápico. Os pacientes que permanecem com doença residual volumosa após tratamento inicial com quimiorradioterapia, as que recorrem em curto espaço de tempo (menos que 6 meses) e aquelas com comprometimento da parede pélvica, não se beneficiam desse tipo de abordagem. E um procedimento com morbidade importante e oferece até 50% de sobrevida livre de doença em 5 anos, quando realizada em casos selecionados. Algumas instituições associam radioterapia intraoperatória, a fim de otimizar o controle locorregional55,56.

Pacientes que não receberam radioterapia prévia

Pacientes que não foram irradiadas anteriormente podem ser tratadas com quimiorradioterapia concomitante com os esquemas utilizados no tratamento inicial. Uma série retrospectiva de 177 pacientes com doença recorrente após tratamento cirúrgico inicial, mostrou benefício na adição da quimioterapia baseada em platina à radioterapia. Extrapolando os dados dos estudos da terapia adjuvante, o tratamento combinado tem sido a modalidade de tratamento preferencial⁵⁷.

Pacientes sem condições de tratamento combinado de quimiorradioterapia podem ser tratadas com radioterapia isolada, que oferece taxas de sobrevida global de cerca de 40% em 5 anos⁵⁸.

Pacientes com recidiva exclusiva linfonodo para-aórtico

O segundo sítio de recidiva dos carcinomas de colo do útero são os linfonodos para-aórticos. Diversos estudos retrospectivos mostram que quando este é o único sítio de recorrência, em casos selecionados, pode ser considerado o tratamento de resgate com radioterapia isolada (45 a 50 Gy) ou quimiorradioterapia baseada em cisplatina, com taxas de sobrevida global em 5 anos, de até 30% 53,59,60.

Seguimento

Nos dois primeiros anos recomenda-se consulta médica, exame ginecológico com citologia cervical trimestral. Apesar da falta de consenso quanto a necessidade e periodicidade dos exames de imagem, muitos serviços recomendam tomografia ou radiografia de tórax anual, tomografias de abdome e pelve (ou ressonância de pelve) semestral, para identificar recorrências passíveis de tratamento de resgate curativo.

Do terceiro ao quinto ano recomenda-se consulta médica, exame ginecológico com citologia cervical anual.

Referências bibliográficas

- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLO-BOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359-86.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015;65(2):87-108.
- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 2007;370(9590):890-907.
- Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjose S, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. N Engl J Med. 2002;346(15):1105-12.
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical C. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. Int J Cancer. 2007;120(4):885-91.
- Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG, et al. A
 prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. J Natl Cancer Inst. 2002;94(18):1406-14.
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical C, Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, Colin D, Franceschi S, et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. Int J Cancer. 2006;118(6):1481-95.
- Group FIS. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent highgrade cervical lesions. N Engl J Med. 2007;356(19):1915-27.
- Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. Lancet. 2009;374(9686):301-14.
- Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. N Engl J Med. 2015;372(8):711-23.

- Tiltman AJ. The pathology of cervical tumours. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2005;19(4):485-500.
- Macdonald OK, Chen J, Dodson M, Lee CM, Gaffney DK. Prognostic significance of histology and positive lymph node involvement following radical hysterectomy in carcinoma of the cervix. Am J Clin Oncol. 2009;32(4):411-6.
- Davy ML, Dodd TJ, Luke CG, Roder DM. Cervical cancer: effect of glandular cell type on prognosis, treatment, and survival. Obstet Gynecol. 2003;101(1):38-45.
- Lea JS, Coleman RL, Garner EO, Duska LR, Miller DS, Schorge JO. Adenosquamous histology predicts poor outcome in low-risk stage IB1 cervical adenocarcinoma. Gynecol Oncol. 2003;91(3):558-62.
- Cohen JG, Kapp DS, Shin JY, Urban R, Sherman AE, Chen LM, et al. Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(4):347 e1-6.
- Sawaya GF, Brown AD, Washington AE, Garber AM. Clinical practice. Current approaches to cervical-cancer screening. N Engl J Med. 2001 May 24;344(21):1603-7.
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2010 Mar;11(3):249-57.
- Sarian LO, Derchain SF, Naud P, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S, et al. Evaluation of visual inspection with acetic acid (VIA), Lugol's iodine (VILI), cervical cytology and HPV testing as cervical screening tools in Latin America. This report refers to partial results from the LAMS (Latin American Screening) study. J Med Screen. 2005;12(3):142-9.
- Narayan K, Lin MY. Staging for cervix cancer: Role of radiology, surgery and clinical assessment. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015;29(6):833-44.
- Sevin BU, Nadji M, Averette HE, Hilsenbeck S, Smith D, Lampe B. Microinvasive carcinoma of the cervix. Cancer. 1992;70(8):2121-8.
- Wright JD, NathavithArana R, Lewin SN, Sun X, Deutsch I, Burke WM, et al. Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. Obstet Gynecol. 2010;115(3):585-90.
- Grigsby PW, Perez CA. Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: stage IA and carcinoma in situ. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991;21(2):375-8.
- Delgado G, Bundy BN, Fowler WC, Jr., Stehman FB, Sevin B, Creasman WT, et al. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol. 1989;35(3):314-20.
- Landoni F, Maneo A, Cormio G, Perego P, Milani R, Caruso O, et al. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. Gynecol Oncol. 2001;80(1):3-12.
- Sonoda Y, Chi DS, Carter J, Barakat RR, Abu-Rustum NR. Initial experience with Dargent's operation: the radical vaginal trachelectomy. Gynecol Oncol. 2008;108(1):214-9.
- Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. Lancet. 1997;350(9077):535-40.
- Baalbergen A, Veenstra Y, Stalpers LL, Ansink AC. Primary surgery versus primary radiation therapy with or without chemotherapy for early adenocarcinoma of the uterine cervix. Cochrane Database Syst Rev. 2010(1):CD006248.
- Yessaian A, Magistris A, Burger RA, Monk BJ. Radical hysterectomy followed by tailored postoperative therapy in the treatment of stage IB2 cervical cancer: feasibility and indications for adjuvant therapy. Gynecol Oncol. 2004;94(1):61-6.
- Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;65(1):169-76.
- Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med. 1999;340(15):1144-53.
- Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2001;358(9284):781-6.
- Duenas-Gonzalez A, Zarba JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. J Clin Oncol. 2011;29(13):1678-85.
- Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J Clin Oncol. 2000;18(8):1606-13.
- Rosa DD, Medeiros LR, Edelweiss MI, Bozzetti MC, Pohlmann PR, Stein AT, et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2009(3):CD005342.
- Rosa DD, Medeiros LR, Edelweiss MI, Pohlmann PR, Stein AT. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012;6:CD005342.
- Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persis-

- tent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2004;22(15):3113-9.
- Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr., Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2005;23(21):4626-33.
- Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 2009;27(28):4649-55.
- Mabuchi S, Morishige K, Fujita M, Tsutsui T, Sakata M, Enomoto T, et al. The activity of carboplatin and paclitaxel for recurrent cervical cancer after definitive radiotherapy. Gynecol Oncol. 2009;113(2):200-4.
- Sit AS, Kelley JL, Gallion HH, Kunschner AJ, Edwards RP. Paclitaxel and carboplatin for recurrent or persistent cancer of the cervix. Cancer Invest. 2004;22(3):368-73.
- Tinker AV, Bhagat K, Swenerton KD, Hoskins PJ. Carboplatin and paclitaxel for advanced and recurrent cervical carcinoma: the British Columbia Cancer Agency experience. Gynecol Oncol. 2005;98(1):54-8.
- Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. J Clin Oncol. 2015;33(19):2129-35.
- Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014;370(8):734-43.
- Lim MC, Lee HS, Seo SS, Kim MS, Kim JY, Zo JI, et al. Pathologic diagnosis and resection of suspicious thoracic metastases in patients with cervical cancer through thoracotomy or video-assisted thoracic surgery. Gynecol Oncol. 2010;116(3):478-82.
- Monk BJ, Sill MW, Burger RA, Gray HJ, Buekers TE, Roman LD. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2009;27(7):1069-74.
- Garcia AA, Blessing JA, Vaccarello L, Roman LD. Phase II clinical trial of docetaxel in refractory squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. Am J Clin Oncol. 2007 Aug;30(4):428-31.
- Look KY, Blessing JA, Gallup DG, Lentz SS. A phase II trial of 5-fluorouracil and high-dose leucovorin in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Am J Clin Oncol. 1996 Oct;19(5):439-41.
- Sutton GP, Blessing JA, McGuire WP, Patton T, Look KY. Phase II trial of ifosfamide and mesna in patients with advanced or recurrent squamous carcinoma of the cervix who had never received chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. Am J Obstet Gynecol. 1993;168(3 Pt 1):805-7.
- Schilder RJ, Blessing JA, Morgan M, Mangan CE, Rader JS. Evaluation of gemcitabine in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: a Phase II study of the gynecologic oncology group. Gynecol Oncol. 2000;76(2):204-7.
- Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP, Llerena E, Ende K, Freedman RS, et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. J Clin Oncol. 1997;15(2):625-31.
- Wagenaar HC, Pecorelli S, Mangioni C, van der Burg ME, Rotmensz N, Anastasopoulou A, et al. Phase II study of mitomycin-C and cisplatin in disseminated, squamous cell carcinoma of the uterine cervix. A European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Gynecological Cancer Group study. Eur J Cancer. 2001;37(13):1624-8.
- Coronel J, Cetina L, Candelaria M, Gonzalez-Fierro A, Arias D, Cantu D, et al. Weekly topotecan as second- or third-line treatment in patients with recurrent or metastatic cervical cancer. Med Oncol. 2009;26(2):210-4.
- Hong JH, Tsai CS, Lai CH, Chang TC, Wang CC, Chou HH, et al. Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;60(1):249-57.
- Rutledge S, Carey MS, Prichard H, Allen HH, Kocha W, Kirk ME. Conservative surgery for recurrent or persistent carcinoma of the cervix following irradiation: is exenteration always necessary? Gynecol Oncol. 1994;52(3):353-9.
- Shingleton HM, Soong SJ, Gelder MS, Hatch KD, Baker VV, Austin JM Jr. Clinical and histopathologic factors predicting recurrence and survival after pelvic exenteration for cancer of the cervix. Obstet Gynecol. 1989;73(6):1027-34.
- Benn T, Brooks RA, Zhang Q, Powell MA, Thaker PH, Mutch DG, et al. Pelvic exenteration in gynecologic oncology: a single institution study over 20 years. Gynecol Oncol. 2011;122(1):14-8.
- Wang CJ, Lai CH, Huang HJ, Hong JH, Chou HH, Huang KG, et al. Recurrent cervical carcinoma after primary radical surgery. Am J Obstet Gynecol. 1999;181(3):518-24.
- Ijaz T, Eifel PJ, Burke T, Oswald MJ. Radiation therapy of pelvic recurrence after radical hysterectomy for cervical carcinoma. Gynecol Oncol. 1998;70(2):241-6.
- Singh AK, Grigsby PW, Rader JS, Mutch DG, Powell MA. Cervix carcinoma, concurrent chemoradiotherapy, and salvage of isolated paraaortic lymph node recurrence. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61(2):450-5.
- Niibe Y, Kenjo M, Kazumoto T, Michimoto K, Takayama M, Yamauchi C, et al. Multi-institutional study of radiation therapy for isolated para-aortic lymph node recurrence in uterine cervical carcinoma: 84 subjects of a population of more than 5,000. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;66(5):1366-9.

16 Sarcomas: Partes Moles e Ósseos

Veridiana Pires de Camargo

SUMÁRIO

Introdução e definições, 516

Etiologia e fisiopatologia, 516

Radioterapia, 516

Predisposição genética, 516

Exposição química, 517

Quimioterapia, 517

Linfedema crônico, 517

Trauma e corpo estranho, 517

Patologia e biologia molecular, 517

Diagnóstico, 517

História e exame clínico, 517

Estadiamento e exames complementares, 519

Estadiamento dos sarcomas de partes moles (SPM), 519

Sarcomas ósseos, 519

Exames complementares, 519

Exames laboratoriais, 519

Exames de imagem, 520

Biópsia, 521

Tratamento, 522

Cirurgia, 522

Radioterapia, 522

Quimioterapia neoadjuvante e adjuvante em SPM, 523

Quimioterapia neoadjuvante e adjuvante em sarcomas ósseos, 523

Tratamento da doença metastática em SPM, 523

Tratamento da doença metastática em sarcoma ósseos, 524

Considerações finais, 524

Referências bibliográficas, 524

Introdução e definições

Os sarcomas são tumores raros derivados das células mesenquimais constituindo menos de 1% das neoplasias malignas. São diagnosticados cerca de 13.000 casos por ano de sarcomas de partes moles (SPM) e ósseos (SO) no Estados Unidos. As células mesenquimais embrionárias têm a capacidade de se diferenciar em músculo esquelético, liso, tecido adiposo, ósseo e cartilaginoso, sendo descritos mais de 50 subtipos histológicos de SO e de partes moles1.

Dividem-se entre SPM ou SO. Aproximadamente 80% originam-se de partes moles e o restante ósseas.

Devido à necessidade de um tratamento multidisciplinar, a avaliação e o manejo dos sarcomas deve ser realizado em centros especializados, contendo cirurgia oncológica, ortopedia oncológica, oncologia clínica, pediatria oncológica, radioterapia e radiologia especializada.

Etiologia e fisiopatologia

Os sarcomas, na maioria, têm origem espontânea e não de uma lesão benigna preexistente. Não existe uma etiologia bem definida, entretanto, alguns fatores predisponentes foram identificados.

Radioterapia

Os estudos têm demonstrado que pacientes submetidos à radioterapia possuem risco aumentado de desenvolver uma sarcoma induzido no campo de radiação. Os casos mais comuns ocorrem em pacientes tratados de neoplasias de mama, linfomas e câncer de colo de útero após 10 anos do tratamento. Os subtipos de sarcomas mais comuns associados à radioterapia são: sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grau (nova nomenclatura do fibro-histiocitoma maligno), osteossarcoma e angiossarcoma. O alto grau de agressividade e o pior prognóstico em relação aos outros sarcomas não radioinduzidos são característicos2.

Predisposição genética

Alterações genéticas específicas herdadas têm sido associadas ao aumento do risco de SPM e SO. A síndrome de Li Fraumeni foi descrita em 1969 em 4 famílias com um padrão autossômico dominantes de SPM, câncer de mama e outros cânceres em adultos jovens. A síndrome também inclui casos de osteossarcoma, tumores cerebrais, leucemias agudas, carcinomas adrenocorticais e tumores de células germinativas e está associada à uma mutação germinativa do gene de supressão tumoral p5334.

O retinoblastoma hereditário está associado ao aparecimentos de osteossarcomas ou SPM devido à mutação do gene rb-1. A neurofibromatose tipo 1 (doença de von Recklinghausen) caracterizada por manchas café com leite e múltiplos neurofibromas também está associada ao risco aumentado de tumores malignos de bainha neural periférico desenvolvidos a partir dos neurofibromas preexistentes. Este grupo de sarcomas quando associados à neurofibromatose apresenta pior prognóstico. Outras síndromes tais como polipose adenomatosa familiar e síndrome de Gardner estão associadas ao desenvolvimento de tumores desmoides⁵.

Exposição química

Esses agentes químicos são o ácido fenoxiacético (trabalhadores da agricultura), clorofenol, torotraste (técnicos radiologistas), clorido vinil (pessoas que trabalham com esse gás utilizado na fabricação de plástico e refrigerantes) e arsênico (trabalhadores em vinhedos).

Quimioterapia

Existem relatos de pacientes com SPM com exposição prévia a quimioterápicos alquilantes, mais comumente após o tratamento de leucemia linfocítica aguda em crianças. As drogas implicadas incluem ciclofosfamida, melfalano, procarbazina, nitrosureias e clorambucil. O risco relativo para o surgimento de sarcoma parece aumentar com a exposição acumulativa à droga.

Linfedema crônico

SPM têm sido relatados em mulheres tratadas com mastectomia radical para câncer de mama com linfedema crônico de membros superiores (síndrome de Stewart-Traves). Linfangiossarcoma de membros inferiores foram descritos em pacientes com filariose complicada com linfedema crônico.

Trauma e corpo estranho

Apesar de geralmente os pacientes com SPM relatarem uma história recente de trauma, esta relação causal é incerta. Processos inflamatórios crônicos, entretanto, podem ser um fator de risco para os sarcomas⁶.

Patologia e biologia molecular

A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) divide os sarcomas de acordo com o tecido de origem como lipossarcoma, sarcoma sinovial, leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma, fibrossarcoma e angiossarcoma (Quadro 1). Em alguns casos, a histologia é incerta e são nomeados de acordo com a aparência morfológica. São exemplos o sarcoma alveolar de partes moles e o sarcoma de células claras.

Para definição do grau histológico de sarcomas, há dois sistemas mais utilizados e reprodutíveis: FNCLCC (French Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer) que utiliza como parâmetros a diferenciação do sarcoma, a contagem mitótica e a necrose tumo-

Origem fibroblástica	Fibrossarcoma
Origem fibro-histiocítica	Sarcoma pleomórfico indiferenciado
Diferenciação lipomatosa	Lipossarcoma
Diferenciação m. liso	Leiomiossarcoma
Diferenciação m. esquelético	Rabdomiossarcoma
Origem vascular	Angiossarcoma e hemangioendotelioma epitelioide
Origem perivascular	Tumor de glomus
Diferenciação óssea	Osteossarcoma
Diferenciação cartilaginosa	Condrossarcoma
Origem nervo periférico	Tumor maligno bainha neural periférico
Histogénese incerta	Sarcoma sinovial, sarcoma epitelioide
	Sarcoma alveolar, sarcoma células claras

ral e o NCI (United States National Cancer Institute) que usa uma combinação de tipo histológico, celularidade, pleomorfismo celular e contagem mitótica. O sistema utilizado para gradação histológica do sarcoma deve ser especificado no relatório anatomopatológico. O grau histológico é o fator prognóstico mais importante e o melhor indicador de risco de doença metastática para os SPM do adulto. Este deve fazer parte do relatório anatomopatológico final após a cirurgia, juntamente com o tipo e o subtipo histológico, tamanho do tumor, profundidade e margens cirúrgicas.

A avaliação molecular complementar é necessária em alguns casos podendo os sarcomas serem subdivididos em cariótipo simples ou complexo. Aqueles com cariótipo simples apresentam translocação cromossômica característica podendo ser identificados por FISH ou RT- PCR. A proteína de fusão resultante da translocação na maioria dos casos é a responsável pela tumorigênese (Quadro 2). A avaliação molecular dos tumores está se tornando cada vez mais útil no diagnóstico e tratamento dos SPM. A identificação da translocação de t(X;18) por teste de PCR possibilita a confirmação do diagnóstico dos sarcoma sinoviais em mais de 80% dos casos9. Em termos de tratamento, um exemplo é a identificação da mutação do gene c-kit nos tumores estromais gastrintestinais (GIST) e o tratamento com imatinib que constitui uma terapia-alvo direcionada bem-sucedida10.

Diagnóstico

História e exame clínico

A apresentação clássica dos SPM é de uma massa em crescimento progressivo e geralmente indolor. Os sarcomas de alto grau têm crescimento acelerado em semanas ou meses, enquanto os de baixo grau crescem em meses ou anos.

Translocação	Genes	Tipo de gene de fusão	Sarcoma	
t(11;22) (q24;q12) *	EWSR1-FLI1	Fator de transcrição	Ewing	
t(12;22) (q13;q12)	EWSR1- -ATF1	Fator de transcrição	Células claras	
t (11;22) (q13;q12)	EWSR1- -WT1	Fator de transcrição	Desmoplásico de células redondas e azuis	
t(9;22) (q22- -31;q11-12)	EWSR1- -NR4A3	Fator de transcrição	Condrossarcoma mixoide	
t(12;16) (q13;p11)	FUS-DDT13	Fator de transcrição	Lipossarcoma mixoide	
t(2;13) (q35;q14)	PAX3- -FOXO1A	Fator de transcrição	Rabdomiossarcoma alveolar	
t(1;13) (p36;q14)	PAX7- -FOXO1A	Fator de transcrição	Sarcoma alveolar	
t(X;18) (p11;q11)	SYT-SSX	Fator de transcrição	Sarcoma sinovial	
t(X;17) (p11.2;q25)	ASPL-TFE3	Fator de transcrição	Sarcoma alveolar	

A maioria dos SPM primários origina-se nas extremidades (59%), seguidas pelo tronco (19%), retroperitônio (13%) e cabeça e pescoço (9%). A localização do tumor primário têm influência no prognóstico, as regiões de retroperitôneo, viscerais e cabeça e pescoço são as de pior evolução clínica devido às dificuldades cirúrgicas.

A idade é outro fator preditivo importante, alguns subtipos de SPM mais comuns são encontrados em certos grupos etários. Um exemplo é o sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grau, mais comum em pacientes de 50 a 60 anos, enquanto o sarcoma sinovial predomina em adultos jovens.

O tumor geralmente é palpável ao exame físico sendo possível determinar se é superficial ou profundo. O envolvimento linfonodal é raro na maioria dos sarcomas podendo ocorrer no sarcoma epitelioide, rabdomiossarcoma e sarcoma sinovial. Os SPM são geralmente uma massa firme, bem circunscrita e indolor, alguns podem ser multinodulares. Aqueles mais profundos tendem a ser maiores pelo rápido crescimento antes de ser notado pelo paciente. Já os superficiais e distais são mais facilmente notados mesmo pequenos como nódulos firmes (Figura 1).

O engurgitamento cutâneo-venoso é frequentemente observado em tumores maiores que 10 cm, com hipertermia e eritema local (Figura 2). A compressão venosa ou nervosa pode levar ao déficit neurológico, porém é raro. A maioria dos pacientes com SPM reporta um trauma antigo ou novo no local da lesão tumoral, geralmente um achado incidental. A diferenciação de uma massa tumoral em crescimento progressivo com hematoma ou tensão muscular por meio de imagem é fundamental para um diagnóstico precoce dos SPM. Enquanto o SPM con-





■ Figura 1. (A) nódulo palpável em pé esquerdo com sinal de Tinel positivo; (B) ressonância magnética de pé direito com realce de lesão em T2.

tinua crescendo em imagens seriadas, os hematomas ou lesões musculares se resolvem com o tempo.

Os SO são mais comuns em crianças e adolescentes, porém podem ocorrer em adultos. Os três tipos mais comuns são: osteossarcoma (35%), condrossarcoma (30%) e sarcoma de Ewing (15%). O condrossarcoma convencional aparece no adulto de 50 a 60 anos (Figura 4B). A maior parte dos pacientes apresenta-se com dor e edema localizado de alguns meses de duração. A dor geralmen-



■ Figura 2. Lipossarcoma bem diferenciado de coxa direita.
Fonte: Instituto de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

te inicia-se com um trauma local e pode melhorar com o tempo. Pode ter fratura patológica associada em 5 a 10% dos casos. Os sintomas constitucionais como febre, perda de peso e fadiga podem indicar doença avançada, principalmente em pacientes com sarcoma de Ewing.

Ao contrário dos SPM, os SO se apresentam com uma massa em partes moles, grande e dolorosa à palpação. O osteossarcoma acomete mais frequentemente as metáfises ósseas (fêmur distal, tíbia proximal, úmero proximal), enquanto o sarcoma de Ewing, a diáfise dos ossos longos e pelve. O condrossarcoma acomete os ossos da pelve e coluna predominantemente¹².

Estadiamento e exames complementares

Estadiamento dos sarcomas de partes moles (SPM)¹³

Ver Quadros 3 e 4.

Sarcomas ósseos

Ver Quadros 5 e 6.



■ Figura 3. (A) Radiografia de fêmur direito com osteossarcoma de fêmur distal; (B) macroscopia de osteossarcoma de fêmur distal.
Fonte: Instituto de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

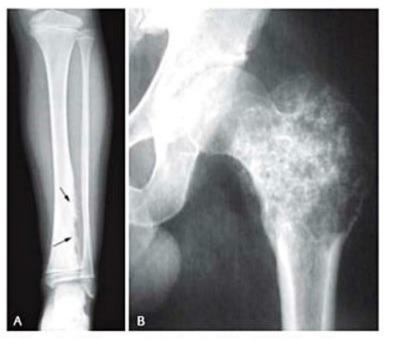


Figura 4. (A) Sarcoma de Ewing de diáfise tibial; (B) condrossarcoma grau II de fêmur esquerdo.

Fonte: Instituto de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Exames complementares

Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais geralmente estão normais, não existem marcadores tumorais específicos de SPM ou SO. No caso de pacientes com osteossarcoma, pode ha-

Quadro 3 moles	 Estadiamento AJCC (7ª edição) dos sarcomas de partes
Tumor prim	ário (T)
pTx Tumor pr	rimário não avaliado
pT0 Sem evid	dência de tumor primário
pT1 Tumor m	nenor ou igual a 5 cm
pT1a Tumor	superficial
pT1b Tumor	profundo
pT2 Tumor m	naior que 5 cm
pT2a Tumor :	superficial
pT2b Tumor	profundo
Linfonodos	regionals (L)
NX Linfonod	os regionais não acessados
N0 Auséncia	de metástases em linfonodos regionais
N1 Metástas	es em linfonodos regionais
Metástases	à distância (M)
M0 Ausência	a de metástases à distância
M1 Presença	a de metástases à distância
Grau (G)	
GX Grau não	pode ser acessado
G1 Grau 1	
G2 Grau 2	
G3 Grau 3	

Estádio	T	N	M	G	
IA	T1a	N0	M0	G1,GX	
	T1b N0	No.	Mo	G1,GX	
IB T2a T2b	T2a	No No	Mo	G1,GX	
	T2b	N0	M0	G1,GX	
IIA	T1a	N0	Mo	G2,G3	
	T1b	N0	M0	G2,G3	
IIB	T2a	No	Mo	G2	
T2b		N0	M0	G2	
III T2a,T2b	Ш	T2a,T2b	No	Mo	G3
	Qualquer T	N1	Mo	Qualquer G	
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer G	

ver elevação de DHL (30%) e fosfatase alcalina (40%) estando associados a pior prognóstico. Em pacientes com sarcoma de Ewing, a elevação no DHL também confere pior prognóstico.

Exames de imagem

O primeiro exame a ser realizado na avaliação de um tumor ósseo é sempre uma radiografia da região acometida. Nos SPM, avalia-se a existência de envolvimento ósseo apesar de incomum.

artes moles	
umor primário (T)	
Tx Tumor primário não a	valiado
T0 Sem evidência de tun	nor primário
T1 Tumor de 8 cm ou me	enos em sua maior dimensão
T2 Tumor maior que 8 cr	m em sua maior dimensão
T3 Tumor descontínuo n	o sítio primário
Infonodos regionais (N	0
lx Linfonodos regionais r	não avaliados
10 Sem evidência de met	ástase linfonodal
11 Metástases em linfond	odos regionais
Metástases à distância	(M)
10 Ausência de metástas	es à distância
11 Metástases à distânci	a
11a Metástases pulmona	ires
11b Outros sítios à distâr	ncia
irau histopatológico (C	1)
x Grau não acessível	
11 Bem diferenciado - ba	ixo grau
2 Moderadamente difere	enciado - baixo grau
3 Pouco diferenciado	
4 Indiferenciado	

Estádio IA	T1N0M0	G1, G2,	Baixo grau,GX
Estádio IB	T2N0M0	G1, G2,	Baixo grau,GX
	T3N0M0	G1,G2,	Baixo grau, GX
Estádio IIA	T1N0M0	G3,G4,	Alto grau
Estádio IIB	T2N0M0	G3,G4,	Alto grau
Estádio III	T3N0M0	G3	
Estádio IVA Qualquer T		No, M1A	Qualquer G
Estádio IVB	Qualquer T	N1, qualquer M	Qualquer G
	Qualquer T	Qualquer N, M1b	Qualquer G

A radiografia de um osteossarcoma é caracterizado por uma mistura de áreas radiodensas e radiolucentes com formação óssea periosteal e elevação do córtex formando o triângulo de Codman. A calcificação do componente de partes moles causando um padrão em raios de sol (Figura 5).

A radiografia de um sarcoma de Ewing é caracterizado por uma lesão óssea destrutiva pouco delimitada com componente de partes moles. Também ocorrem a expansibilidade do córtex e o levantamento periosteal formando o triângulo de Codman. Além disso, a formação de di-



■ Figura 5. Osteossarcoma de fémur distal.
Fonte: Instituto de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

versas camadas de osso reacional é chamada aparência em "casca de cebola" (Figura 6).

O exame de escolha pré-operatório é a ressonância magnética da área acometida. Os SPM caracterizam-se por baixo sinal em T1 e hipersinal em T2 com aparência heterogênea. A tomografia de tórax complementa o estadiamento da maioria dos sarcomas. A tomografia de abdome total deve ser solicitada nos casos de sarcomas de retroperitôneo, lipossarcomas mixoides de alto grau, angiossarcomas devido ao risco aumentado de metástases hepáticas e peritônio. A ressonância de coluna total deve ser incluída no caso de lipossarcoma mixoide de alto grau devido ao alto risco de metástases ósseas14. A tomografia ou ressonância de crânio deve ser incluída no estadiamento dos sarcomas alveolares de partes moles e nos angiossarcomas devido ao risco de metástases cerebrais ao diagnóstico. A cintilografia óssea faz parte do estadiamento dos SO, pedida rotineiramente. Nos casos de SPM, deve ser pedida apenas em caso de suspeita de metástases ósseas. O PET-CT não deve ser solicitado de rotina no estadiamento dos SPM15. Já no caso dos sarcomas da infância, como o de Ewing e o rabdomiossarcoma, é uma ferramenta útil de estadiamento e avaliação de resposta ao tratamento16.



■ Figura 6. Sarcoma de Ewing diafisário.
Fonte: Instituto de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

	CONTROL OF THE PROPERTY OF THE	Name and Address of the Control of t		
	Sarcomas de partes moles	Sarcomas ósseos		
Radiografia	Acometimento ósseo	Ajuda no diagnóstico		
Ressonância magnética	Diagnóstico diferencial	Resposta à quimioterapia		
	Resposta à quimioterapia	Avaliação pré-operatória		
	Avaliação pré-operatória	Seguimento clínico		
	Seguimento clínico			
Tomografia de tórax	Estadiamento	Estadiamento		
	Resposta à quimioterapia	Resposta à quimioterapia		
	Seguimento clínico	Seguimento clínico		
Cintilografia óssea	Avaliação de sintoma específico	Estadiamento		

Biópsia

O diagnóstico de SPM ou SO necessita de biópsia para análise histopatológica e confirmação dos achados de imagem. O sítio de biópsia deve ser selecionado considerando a ressecção definitiva do tumor. A ressecção tumoral deve incluir o sítio de biópsia porque o trajeto desta pode estar contaminado por células tumorais.

As técnicas de biópsia incluem por agulha ou aberta, as agulhas tru-cut ou core biopsy estão sendo usadas com maior frequência, recentemente com o suporte da tomografia ou do ultrassom. As biópsias por agulha fina fornecem pouco material para análise histopatológica e são mais utilizada em casos de recorrências. Se a biópsia por agulha *core* for inconclusiva, deve-se realizar uma biópsia aberta.

Idealmente, a biópsia deve ser realizada ou supervisionada pelo médico especialista em sarcoma pelo risco de um trajeto inapropriado de biópsia, erro na interpretação da radiografia, erro na interpretação da patologia ou complicações após a biópsia.

Tratamento

A avaliação para definição do tratamento dos SPM e SO do adulto exige abordagem multidisciplinar, com oncologistas clínicos, cirúrgicos, radioterapeutas, patologistas e radiologistas especialistas para juntos desenvolver o melhor plano de ação.

Cirurgia

O tratamento principal tanto para os SPM quanto para SO é a cirurgia. Com os avanços nas técnicas cirúrgicas nos últimos 20 a 30 anos, a cirurgia de preservação de membro vem substituindo a amputação em 90% dos casos¹⁷.

O princípio básico da cirurgia de SPM consiste em uma ressecção em monobloco do tumor primário evitando atingir a massa tumoral. A excisão deve ser feita incluindo o plano do tecido adjacente à pseudocápsula tumoral porque a violação do tumor aumenta a chance de recorrência local. As margens cirúrgicas ideais devem ser de 2 a 3 cm, sem envolvimento do tumor; no entanto, isso pode variar de acordo com as restrições anatômicas, como a proximidade do feixe vásculo nervoso ou tecido ósseo¹⁸. A amputação do membro afetado era considerada tratamento de escolha para os SO antes da década de 170, quando a quimioterapia neoadjuvante foi incorporada

ao tratamento, tornando possível a conservação do membro. Caso a ressecção ampla com margem livre torne o membro não funcional, está indicada a amputação o que é realizado em 30% dos casos. É importante salientar que não existe diferença em sobrevida global entre os procedimentos.

Nos sarcomas ósseos, após a ressecção ampla, existem algumas opções para reconstrução do membro afetado. A endoprótese modular é a mais empregada por permitir a estabilidade imediata do esqueleto e da articulação (Figura 8). Outra possibilidades dependendo de cada caso incluem: aloenxerto (banco de tecidos) e autoenxerto (fibula). O aloenxerto osteoarticular é uma reconstituição biológica e permanente. Entretanto, o grau de complicações imediatas são maiores do que a endoprótese como: fratura, não integração do osso de banco, infecção e, nos casos de aloenxerto osteoarticular, pode haver degeneração progressiva da cartilagem articular. Outra possiblidade é o emprego do composto aloenxerto/prótese. Falhas no aloenxerto osteoarticular podem ser frequentes, com fraturas ocorrendo entre 17 a 20% dos casos 19,20.

Radioterapia

A cirurgia simples nos SPM com margens exíguas apresenta chance de recorrência de 60 a 90%. Entretanto, na cirurgia radical com margens amplas, a recorrência local é de 8 a 30%. Pacientes com SPM de alto grau de extremidades maior do que 5 cm têm beneficio com a radioterapia adjuvante. O controle local com o tratamento combinado de cirurgia e radioterapia nestes pacientes chega a 90%. Não existe diferença em termos de controle local entre a radioterapia neoadjuvante e a adjuvante.

A radioterapia neoadjuvante é feita com doses menores em torno de 50 Gy, porém um estudo canadense mostrou 35% de complicações agudas na cicatriz cirúrgica. A dose da radioterapia adjuvante é em torno de 70



Figura 7. Core biopsy realizada por ortopedista oncológico.
Fonte: Instituto de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.



■ Figura 8. Exemplo de endoprótese em paciente com osteossarcoma. Fonte: Instituto de Ortopedia e Traumatología da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Gy com maior risco de fibrose e perda funcional irreversível do membro²¹.

Nos SPM abdominais, a radioterapia adjuvante é controversa, devido à toxicidade intestinal pelas altas doses empregadas. Muitos pacientes evoluem com colite actínica pós-radioterapia abdominal. Existe diminuição da recorrência local, porém sem aumento de sobrevida segundo estudos clínicos²².

Nos SO, a radioterapia faz parte do tratamento apenas dos casos de sarcomas de Ewing ressecados com margens exíguas ou positivas, e nos casos irressecáveis, em que a radioterapia for utilizada como tratamento local definitivo. Um bom exemplo são os sarcomas de Ewing primários de pelve em que a cirurgia é de alta morbidade e atrasará o reinício da quimioterapia adjuvante, sendo substituída pela radioterapia²³.

Quimioterapia neoadjuvante e adjuvante em SPM

O papel da quimioterapia tanto neoadjuvante (préoperatória) como adjuvante (pós operatória) no tratamento dos SPM ainda é controversa. A principal dificuldade na definição do real benefício é o perfil dos diversos estudos de tratamento adjuvante, incluindo diversos subtipos histológicos no mesmo estudo, sarcomas de baixo grau, além de doses variadas dos principais quimioterápicos.

Uma metanálise de 1997 com 14 estudos avaliando o papel da doxorrubicina adjuvante em pacientes com SPM de alto grau ressecados de extremidades ou retroperitôneo não mostrou benefício de sobrevida global. A metanálise de 2007 incluiu mais 4 estudos associando ifosfamida à doxorrubicina na adjuvância no total de 18 estudos. As significativas diminuições de recorrência local e à distância mantiveram-se nos estudos. Entretanto, houve aumento significativo de sobrevida global com a associação de ifosfamida e doxorrubicina. A redução do risco absoluto de morte foi de 11% em 10 anos, o benefício com a quimioterapia adjuvante demonstrado foi apenas para os sarcomas de extremidades^{24,25}.

A quimioterapia adjuvante deve, portanto, ser discutida individualmente favorecendo-se o tratamento para pacientes jovens, com boa condição clínica e sem comorbidades. É ainda essencial que se restrinja o tratamento a pacientes com sarcomas que tenham alto grau histológico e histologia sensível à quimioterapia, tais como sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grau, sarcoma sinovial e lipossarcoma mixoide de células redondas.

Em pacientes com doença localmente avançada, em que não se tem a expectativa de ressecção completa com margens livres, ou que seja atingida somente com perda funcional importante do membro, deve-se considerar a quimioterapia neoadjuvante baseada em antraciclina e ifosfamida por 2 a 3 ciclos com nova avaliação com ressonância magnética no término²⁶.

A quimioterapia concomitante à radioterapia deve ser realizada apenas em protocolos institucionais por não se tratar de tratamento padrão dos SPM localmente avançados.

Quimioterapia neoadjuvante e adjuvante em sarcomas ósseos

O advento da quimioterapia na década de 1970 no tratamento dos SO (osteossarcoma e sarcoma de Ewing) alterou a história natural deste tumores aumentando a sobrevida global em 5 anos de 0 a 20% para 60 a 70%²⁷.

O prognóstico dos pacientes com osteossarcoma evoluiu dramaticamente nos últimos anos. Com a quimioterapia neoadjuvante, dois terços dos pacientes com osteossarcoma não metastático se tornaram sobreviventes de longa data. Presume-se que pacientes sem doença metastática detectável apresentem micrometástases e sejam tratadas com quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia e quimioterapia adjuvante. Os agentes quimioterápicos mais efetivos no tratamento do osteossarcoma são: cisplatina, doxorrubicina, metotrexato e ifosfamida.

Não existe um tratamento padrão para o tratamento do osteossarcoma, a maior parte dos regimes é baseada em cisplatina e doxorrubicina com ou sem metotrexato em altas doses. O papel do metotrexato no tratamento do osteossarcoma do adulto é controverso devido à alta toxicidade e o benefício não comprovado em estudos de fase III^{28,29}.

A avaliação de resposta à quimioterapia é feita por meio da classificação de Huvos que mede o grau de necrose tumoral após a quimioterapia. Os tumores com índice de Huvos 3 e 4 têm melhor prognóstico. Em caso de taxas de necrose inferiores a 90% (Huvos 1 ou 2), alguns centros recomendam adicionar a ifosfamida ao protocolo de quimioterapia adjuvante. Entretanto, nenhum estudo até hoje demonstrou benefício em sobrevida global com esta conduta^{27,30}.

Os pacientes com sarcomas de Ewing também são tratados com quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia e/ou radioterapia seguida de quimioterapia adjuvante. Os principais agentes utilizados no tratamento são: vincristina, doxorrubicina, ciclofosfamida, ifosfamida e etoposide³¹.

Os únicos pacientes com condrossarcomas tratados com quimioterapia são os desdiferenciados e os mesenquimais, utilizando esquemas baseados em osteossarcoma e sarcoma de Ewing, respectivamente.

Tratamento da doença metastática em SPM

O objetivo do tratamento da doença metastática em SPM visa ao controle de sintomas e preservação da qualidade de vida, tendo em vista a baixa taxa de resposta e alta toxicidade dos quimioterápicos disponíveis, e o benefício questionável em sobrevida global. Os quimioterápicos mais utilizados são: doxorrubicina, ifosfamida, gencitabina, docetaxel e dacarbazina. Todos com taxas de respostas inferiores a 20% como monoterapia³².

O subgrupo de pacientes com doença metastática apenas no pulmão, especialmente com intervalo livre da doença superior a 12 meses, tem prognóstico favorável, podendo ser considerado ressecção das metástases pulmonares, se possível³³.

Tratamento da doença metastática em sarcoma ósseos

Pacientes com osteossarcoma metastático ao diagnóstico têm prognóstico reservado com sobrevida global em 5 anos de 10 a 15%. Não existe tratamento padrão para a doença metastática baseada em estudos clínicos randomizados. Nessa abordagem, são utilizadas as mesmas drogas da doença inicial com taxas de resposta variando de 20 a 40%. Em um banco de dados do grupo EOI com 565 pacientes, aqueles com intervalo livre de progressão maior do que 2 anos tiveram sobrevida em 5 anos de 35 versus 14% daqueles com menos de 2 anos de intervalo³⁴. O tratamento da doença recorrente depende da localização, da extensão da doença e do tempo de recorrência. A possibilidade de ressecção completa de todos os sítios de metástase aumenta o tempo de sobrevida³⁵.

Em pacientes com sarcoma de Ewing metastático, o esquema quimioterápico utilizado é com esquema VAC (vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida) isolado devido à ausência de benefício em sobrevida global com a adição de ifosfamida e etoposide neste grupo de pacientes³¹. O papel do transplante autólogo em pacientes metastáticos refratários permanece controverso, sem benefício comprovado em sobrevida global³⁵. Os esquemas de resgate são: ifosfamida e etoposide, topotecano e ciclofosfamida, temozolamida e irinotecano.

O tratamento dos condrossarcomas metastáticos deve ser realizado com quimioterapia sistêmica baseada em osteossarcoma. Não existe tratamento padrão para estes casos descritos em literatura. Para os casos de condrossarcoma grau 2 que evoluem com metástases pulmonares, considerar quando possível, a ressecção das metástases pulmonares devido ao prognóstico favorável destes tumores.

Considerações finais

O prognóstico dos pacientes, tanto com SPM quanto com SO metastático, permanece reservado, necessitando da incorporação de novas terapias urgentemente ao arsenal terapêutico. O resultado dos estudos com imunoterapia, atualmente em andamento, é aguardado para o próximo ano. Além disso, a incorporação de terapias-alvo individualizando o tratamento, baseado nas alterações moleculares de cada subtipo histológico de sarcoma, constitui-se no objetivo dos principais centros de tratamento dos sarcomas no mundo.

Referências bibliográficas

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin. 2009;59:225-49.
- Brady MS, Gaynor JJ, Brennan MF. Radiation-associated sarcoma of bone and soft tissue. Arch Surg. 1992;127:1379-85.
- Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? Ann Interm Med. 1969;71:747-52.
- Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF Jr., Nelson CE, Kim DH, Kassel J, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. Science. 1990;250(4985):1233-8.
- Lynch HT, Deters CA, Hogg D, Lynch JF, Kinarsky Y, Gatalica Z. Familial sarcoma: challenging pedigrees. Cancer. 2003;98(9):1947-57.

- Pisters PWT, Casper ES, Mann GN, O'Sullivan B. Soft-tissue sarcomas. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD. Cancer management: A multidisciplinary approach. 8th ed. New York: CMP Healthcare Media, 2004.
- Weiss SW, Goldblum JR, Ezinger FM, editors. Ezinger and Weiss's soft tissue tumors. 5th ed. St.Louis: Mosby Elsevier, 2008.
- Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: review and update. Arch Pathol Lab Med. 2006;130(10):1448-53.
- Coindre JM, Pelmus M, Hostein I, Lussan C, Bui BN, Guillou L. Should molecular testing be required for diagnosing synovial surcoma? A prospective study 204 cases. Cancer. 2003;98:2700-7.
- Tuvenson DA, Fletcher JA. Signal transduction pathways in sarcoma as targets for therapeutic intervention. Curr Opin Oncol. 2001;13:249-55.
- Doyle LA. Sarcoma classification: an update based on the 2013 World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. Cancer. 2014;120:1763-74
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bone Cancer. Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp [Acessado em 13 mar 2015].
- Edge SB; American Joint Comittee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer, 2010.
- Schwab JH, Boland PJ, Antonescu C, Bilsky MH, Healey JH. Spinal metastases from myxoid liposarcoma warrant screening with magnetic resonance imaging. Cancer. 2007;110(8):1815-22.
- Roberge D, Vakilian S, Alabed YZ, Turcotte RE, Freeman CR, Hickeson M. FDG PET/CT in Initial Staging of Adult Soft-Tissue Sarcoma. Sarcoma. 2012;2012:960194.
- McCarville MB, Christie R, Daw NC. PET/CT in the evaluation of childhood sarcomas. Am J Roentgenol. 2005;184:1293-304.
- Williard WC, Collin C, Casper ES, Hajdu SI, Brennan MF. The changing role of amputation for soft tissue sarcoma of the extremity in adults. Surg Gynecol Obstet. 1992;175(5):389-96.
- Yang JC, Rosenberg SA. Surgery for adult patients with soft tissue sarcomas. Semin Oncol. 1989;16:289-96.
- Rougraff BT, Simon MA, Kneisl JS. Limb salvage compared with amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. A long-term oncological, functional, and quality-of-life study. Bone Joint Surg Am. 1994;76(5):649-56.
- Mankin HJ, Gebhardt MC, Jennings LC. Long-term results of allograft replacement in the management of bone tumors. Clin Orthop Relat Res. 1996;(324):86-97.
- O'Sullivan B, Davis A. Randomized phase III trial of preoperative compared to
 postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial. Lancet. 2002;359:2235-41.
- Baldini EH, Wang D, Haas RL, Catton CN, Indelicato DJ, Kirsch DG, et al. Treatment Guidelines for Preoperative Radiation Therapy for Retroperitoneal Sarcoma: Preliminary Consensus of an International Expert Panel. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;92(3):602-12.
- Donaldson SS, Torrey M, Link MP; Pediatric Oncology Group. Int J Radiat Oncolo Biol Phys. 1998;42(1):125-95.
- Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet. 1997;350(9092):1647-54.
- Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. Cancer. 2008;113(3):573-81.
- Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, Bramwell VH, van Coevorden F, van Geel AN, et al.; E.O.R.T.C. Soft Tissue Bone Sarcoma Group and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group/Canadian Sarcoma Group. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma. Eur J Cancer. 2001;37:1096-103.
- Messerschmitt PJ, Garcia RM, Abdul-Karim FW, Greenfield EM, Getty PJ. Osteosarcoma. J Am Acd Orthop Surg. 2009;17:515-27.
- Souhami RL, Craft AW, Vander Eijken JW, Nooij M, Spooner D, Bramwell VH, et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteossarcoma: a study of the European Osteossarcoma group. Lancet. 1997;350:911-7.
- Bramwell VH, Burgers M, Sneath R, Souhami R, van Oosterom AT, Voûte PA, et al. A comparison of two short intensive adjuvante chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults:the first study of the Euroepan Osteosarcoma Intergroup. J Clin Oncol. 1992;10:1579-91.
- Patel SJ, Lynch JW Jr, Johson T, Carroll RR, Schumacher C, Spanier S, Scarborough M. Dose intense ifosfamide/doxorrubicin/cisplatin based chemotherapy for osteosarcoma in adults. Am J Clin Oncol. 2002;25:489-95.
- Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ, Pritchard DJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. N Engl J Med. 2003;348(8):694-701.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. Disponivel em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp [Acessado em 13 mar 2015].
- Predina JD, Puc MM, Bergey MR. Improved survival after pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcoma. J Thorac Oncol. 2011;6(5):913-9.
- Sydes MR, Gederblom H, Morgam RC, et al. Survival after recurrent osteosarcoma: Data from three European Osteosarcoma Intergroup (EOI) randomized controlled trials (abstract). J Clin Oncol. 2008;26:554.

- Bielack SS1, Kempf-Bielack B, Branscheid D et al. Second and subsequent recurrences of osteosarcoma: presentation, treatment, and outcomes of 249 consecutive cooperative osteosarcoma study group patients. JCO 2009;27:557-65.
- Meyers PA, Krailo MD, Ladanyi M, Chan KW, Sailer SL, Dickman PS, et al. High-dose melphalan, etoposide, total-body irradiation, and autologous stem-cell reconstitution as consolidation therapy for high-risk Ewing's sarcoma does not improve prognosis. J Clin Oncol. 2001;19:2812-20.



Doenças Renais

Editores:

Irene de Lourdes Noronha, Roberto Zatz

- Fisiologia e fisiopatologia básicas da filtração glomerular e da proteinúria
- 2 Distúrbios do metabolismo de água e sódio
- 3 Distúrbios do potássio
- 4 Distúrbios do equilíbrio ácido-base
- Avaliação clinicolaboratorial do paciente com doença renal
- 6 Glomerulopatias primárias
- 7 Manifestações renais das doenças sistêmicas
- 8 Nefropatia diabética
- 9 Doenças císticas renais

- 10 Nefropatias tóxicas e tubulointersticiais
- 11 Doença renal crônica
- 12 Tratamento da doença renal crônica: diálise
- 13 Tratamento da doença renal crônica: transplante renal
- 14 Injúria renal aguda
- 15 Métodos contínuos em UTI
- 16 Onconefrologia
- 17 Hipertensão arterial: papel dos rins e doença renovascular
- 18 Litíase renal





Fisiologia e Fisiopatologia Básicas da Filtração Glomerular e da Proteinúria

Flávio Teles de Farias Filho Roberto Zatz

SUMÁRIO

Determinantes físicos da ultrafiltração glomerular, 528

Arteriolas, dinâmica glomerular e autorregulação do RFG, 530

Avaliação clínica do RFG, 531

Alterações da hemodinâmica glomerular em algumas situações patológicas, 533

Hipertensão arterial sistêmica, 533

Doença renal crônica, 533

Diabetes melito, 533

Estenose da artéria renal, 534

Glomerulonefrites, 534

Síndrome nefrótica, 534

Estados de hipovolemia, 535

Obstrução urinária, 535

Redução do RFG com a idade, 535

Mecanismos básicos e aspectos clínicos da proteinúria – a barreira glomerular, 535

Componentes da barreira glomerular, 535

A teoria dos poros, 536

Papel do túbulo proximal na reabsorção de proteínas, 536

Mecanismos básicos de proteinúria, 537

A importância clínica das proteinúrias, 538

Leitura recomendada, 540

A principal função dos glomérulos é a ultrafiltração do plasma, ou seja, a passagem, através das paredes de seus capilares, de água e pequenos solutos como sódio, potássio, uréia e glicose, restringindo ao mesmo tempo a travessia de moléculas maiores, como albumina e imunoglobulinas. A ultrafiltração glomerular representa a primeira etapa no processo de geração da urina, que se completa com a ação dos túbulos, que modificam esse ultrafiltrado de modo a manter a homeostase, sem que ocorra perda de proteínas.

Durante seu trajeto ao longo dos capilares glomerulares, o plasma é, portanto, forçado a atravessar a parede do vaso, o que resulta na formação de um ultrafiltrado que, a partir de então, será processado ao longo do néfron. A taxa de filtração glomerular, mais conhecida como ritmo de filtração glomerular (RFG) corresponde à soma dos RFGs individuais dos cerca de 2 milhões de glomérulos. É por meio da ultrafiltração glomerular, seguida do processamento do ultrafiltrado nos túbulos, que os rins conseguem depurar o plasma de escórias como a uréia, a creatinina e o ácido úrico, bem como corrigir, rapidamente, o excesso ou a carência de água e/ou eletrólitos, mantendo assim constantes as dimensões e a composição química do meio interno. A ultrafiltração glomerular é tão vital que os rins desenvolveram mecanismos altamente eficientes para manter constante o RFG como veremos adiante.

A estimativa do RFG é parte essencial da avaliação clínica, uma vez que muitas nefropatias evoluem de modo assintomático, tendo como único sinal de alerta a queda do RFG: nesses casos, o RFG funciona como um indicador indispensável da função renal, embasando o diagnóstico de insuficiência renal, quando cai, ou indicando a recuperação da função renal à medida que retorna ao normal. O clínico baseia-se no RFG para tomar decisões cruciais, tais como a instituição de terapia imunossupressora para conter a perda de função renal e a indicação de terapia de substituição renal (diálise ou transplante), ou para ajustar a dose de medicações excretadas pelos rins. Por outro lado, o aumento do RFG a níveis superiores aos considerados normais (hiperfiltração) pode refletir uma anomalia grave, como no caso da nefropatia diabética em suas fases iniciais.

Nem sempre o achado de um RFG normal indica que os glomérulos estão perfeitamente hígidos. Se a permeabilidade das paredes dos capilares glomerulares for significativamente maior do que zero, pode haver perda de proteínas na urina – a proteinúria –, mesmo em face de um RFG normal (ver adiante).

Determinantes físicos da ultrafiltração glomerular

O processo de ultrafiltração (UF) glomerular consiste na passagem de água, eletrólitos e pequenas moléculas através das paredes do capilar glomerular e rumo ao espaço urinário, deixando para trás as moléculas mais pesadas, especialmente proteínas como a albumina e as imunoglobulinas. Para melhor compreender o mecanismo da UF glomerular, é útil examinar o que ocorre em um néfron individual, definindo uma taxa de filtração por néfron (FPN). O RFG representa, conforme mencionado anteriormente, a soma de 2 milhões de FPNs (1 milhão de néfrons por rim), o que significa que a FPN em seres humanos é de cerca de 60 × 10-9 L/min, ou 60 nL/min (120 mL/min)/(2 x 106). Esse valor é da mesma ordem de grandeza que a de outros mamíferos, como o rato. Portanto, o valor do RFG em um adulto normal do sexo masculino, que é de aproximadamente 120 mL/min, corresponde a mais de 170 litros por dia, ou mais de 50 vezes o volume plasmático.

Os determinantes físicos da UF (derivados a partir de experimentos em ratos) são quatro: 1. A diferença de pressão hidráulica através das paredes glomerulares. Esse parâmetro, representado por DP, representa a diferença entre a pressão hidráulica no interior do capilar glomerular, P_{CG} e a do espaço urinário, ou espaço de Bowman, P_{EB}. Na formulação matemática, DP= P_{CG} -P_{EB}. O DP é um determinante fundamental e obrigatório no processo de ultrafiltração glomerular: se DP for igual a zero, nenhuma filtração é possível. 2. A concentração plasmática de proteínas. Os capilares glomerulares, como quase todos os capilares do organismo, sofrem a influência da pressão coloidosmótica (também denominada pressão oncótica) do plasma, representada por pcg. Essa força oncótica tende a trazer fluido para o lume do capilar glomerular, opondo-se portanto ao efeito do DP. No entanto, a concentração de proteínas no espaço de Bowman é baixíssima em relação à do plasma, mesmo em proteinúrias graves, e portanto a pressão oncótica nesse compartimento (p_{EB}) é praticamente igual a zero, ou seja, Dp = (p_{CG} - p_{EB}) @ p_{CG}. Esses dois determinantes básicos da ultrafiltração glomerular, DP e p_{CG}, são conhecidos como forças de Starling. As forças de Starling são fundamentais para a movimentação de fluido através das paredes capilares, tanto no glomérulo como em outros capilares. A diferença entre DP e p_{CG} é denominada pressão efetiva de ultrafiltração (P_{EUF}). A P_{EUF} é em última análise o parâmetro responsável pela UF glomerular. É evidente que, para que ocorra o processo de ultrafiltração, a P_{EUF} deve ser maior do que zero. Isso é o que realmente acontece ao longo de praticamente todo o capilar glomerular.

No entanto, como a UF ocorre de modo contínuo conforme o plasma avança ao longo do capilar glomerular, e como as proteínas praticamente não atravessam suas paredes, a concentração plasmática de proteínas (e consequentemente a p_{CG}), sobe continuamente. Esse processo é mais bem descrito na Figura 1, onde a P_{EUP}, que em cada ponto é representada pela distância entre as duas curvas, diminui continuamente à medida que nos afastamos do início do capilar, chegando a valores próximos de zero ao nos aproximarmos do seu final (observe que nesta e em outras figuras a distância x aparece normalizada, ou seja, varia de zero na origem do capilar a 1 no

seu final). Em consequência dessa variação contínua, a P_{EUF} de cada glomérulo é sempre uma média, matematicamente equivalente à área delimitada pelas duas curvas. O fluxo plasmático glomerular, representado por Q_A. O Qa é também um determinante da UF glomerular, uma vez que seu aumento resulta em uma elevação mais lenta da p_{cc}, enquanto o efeito inverso é observado quando ele se reduz. 4) O coeficiente de ultrafiltração da parede glomerular (K_f). Esse parâmetro representa a facilidade com que a parede dos capilares glomerulares se deixa atravessar pela água. O K_f é por sua vez determinado pela permeabilidade intrínseca da parede, ou seja, pela "porosidade" da parede glomerular, e pela superfície disponível para ultrafiltração, superfície essa que depende do número de alças capilares e de suas dimensões. É de se esperar que a FPN caia quando o Kf glomerular se reduz, anulando-se quando o K_f vai a zero (ou seja, quando o capilar se torna impermeável à água). Por outro lado, espera-se, intuitivamente, que o FPN invariavelmente aumente em resposta a uma elevação do K_f. Há realmente uma tendência a elevar a taxa de ultrafiltração em cada ponto do capilar glomerular quando o K, aumenta. No entanto, esse aumento faz com que a concentração das proteínas plasmáticas se eleve mais rapidamente com a distância ao longo do capilar, promovendo assim uma queda mais acentuada da P_{EUF} e praticamente anulando o efeito direto da elevação do K₆. Esse comportamento tem uma consequência importante: embora os rins sejam capazes de reduzir o RFG diminuindo o Ko não lhes é possível, ao contrário do que prevê o senso comum, elevar significativamente o RFG aumentando o K₆. Para tanto, é necessário alterar DP e Q, através da variação das resistências das arteríolas pré e pós-glomerulares (ver adiante).

Essas considerações levam à conclusão de que a filtração glomerular é um processo extremamente "pressodependente": quando DP cai a valores muito próximos aos da pressão oncótica sistêmica, a P_{EUF} e a FPN se anu-

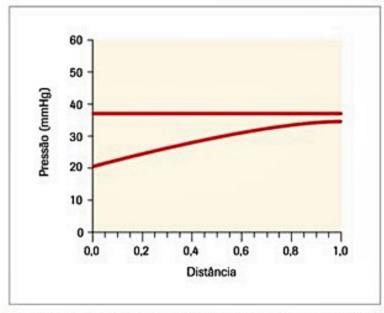


Figura 1. A diferença entre a pressão hidráulica (DP, linha reta) e a pressão oncótica (p linha curva) como função da distância a partir da origem do capilar.

lam. Inversamente, ambas se elevam rapidamente quando DP sobe. Seguindo a mesma linha de raciocínio, e de acordo com a complexa relação entre Q_A e P_{EUP}, discutida anteriormente, a UF glomerular é, também, um processo "fluxo-dependente", variando diretamente com o Q_A.

Arteríolas, dinâmica glomerular e autorregulação do RFG

Os rins regulam com precisão a pressão hidráulica no interior do capilar glomerular, que está situado entre dois resistores: a arteríola aferente, com sua resistência, R_A, e a arteríola eferente, com sua resistência, R_E (Figura 2). Normalmente, a pressão hidráulica cai abruptamente ao passar pela arteríola aferente, de 100 mmHg, que é o valor da pressão arterial (PA) média para 50 mmHg, que é o valor da P_{CG}, o qual permanece aproximadamente constante ao longo do capilar glomerular. Ocorre a seguir uma segunda queda, ao longo da arteríola eferente, fazendo a pressão hidráulica cair a níveis muito mais baixos (de 10 a 15 mmHg). Após a passagem pelos capilares peritubulares e/ou vasos retos, a pressão hidráulica cai a níveis muito baixos, próximos aos da pressão venosa (cerca de 5 mmHg).

O valor da P_{CG} é assim determinado por dois fatores principais: a) a PA, e b) a relação R_A/R_E. Se a PA subir e a razão R_A/R_E se mantiver constante, a P_{CG} aumentará proporcionalmente à elevação da PA. Se R_A diminuir e a PA se mantiver constante, a P_{CG} se elevará, tendendo a se aproximar da PA média. Se, ao contrário, R_A aumentar até tornar-se infinita (situação hipotética, é claro), tudo se passará como se ocorresse uma "ligadura" da arteríola aferente. Com isso, a P_{CG} tenderá a valores próximos aos dos capilares peritubulares, pouco acima dos da pressão venosa periférica. O efeito da R_E é análogo, porém invertido: aumentos/diminuições da R_E resultam respectivamente em elevações/reduções da P_{CG}.

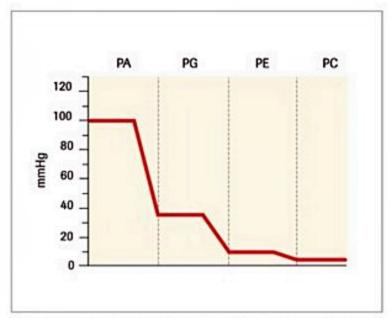


Figura 2. Perfil de variação da pressão hidráulica na microcirculação glomerular.

PA: pressão arterial, PG: pressão capilar glomerular, PE: pressão na arteriola eferente, PC: pressão nos capilares pós-glomerulares.

A P_{CG} não é o único determinante da UF glomerular a ser influenciado por alterações de R_A e/ou R_E. O aumento de qualquer uma dessas resistências dificulta o fluxo sanguíneo e portanto faz cair o QA. Ocorre o inverso quando R_A e/ou R_E diminuem. Portanto, tanto as variações da RA como as da RE influenciam diretamente a FPN. Há no entanto diferenças essenciais entre os efeitos da alteração de cada uma dessas resistências. Um aumento de R, diminui ao mesmo tempo Q_A e P_{CG}, reduzindo drasticamente a P_{EUF} e a FPN. O oposto ocorre quando a R_A diminui. Portanto, a FPN varia reciprocamente, e de modo pronunciado, com R_A. A influência da R_E sobre a FPN é mais complexa, já que, por sua localização, a R_E exerce efeitos opostos sobre QA e DP. Se a RE diminuir acentuadamente a partir de seu valor normal, a P_{CG} pode baixar a ponto de igualar-se à pcg, levando a zero a Peuf e a FPN. Nessa faixa, portanto, a FPN é extraordinariamente sensível a variações da R_E. Se no entanto R_E subir acima da faixa normal, aumentos subsequentes passam a exercer pouca influência sobre a FPN, devido aos efeitos opostos da R_E sobre o Q_A, de um lado, e a P_{CG}, de outro. Em resumo, as variações da RA causam invariavelmente variações recíprocas da FPN; já o efeito da R_E sobre a FPN é bifásico.

Os efeitos hemodinâmicos dos resistores arteriolares, especialmente os da arteríola aferente, permitem aos rins manter constante o RFG dentro de uma ampla faixa de variação da PA, de aproximadamente 70 a 150 mmHg. Denominamos esse fenômeno autorregulação do RFG. A autorregulação do RFG deixa de funcionar em situações de variação extrema da PA, como em uma hemorragia grave ou uma crise hipertensiva. Além disso, alterações estruturais e funcionais das arteríolas aferente e/ou eferente, que ocorrem em condições crônicas como a hipertensão arterial e a diabetes mellitus, podem comprometer a capacidade de autorregulação, fazendo com que variações relativamente modestas da pressão arterial causem alterações acentuadas do RFG (ver adiante).

Os mecanismos fisiológicos e moleculares que agem no processo de autorregulação do RFG não estão inteiramente elucidados. Algumas evidências experimentais sugerem que a autorregulação do RFG é determinada predominantemente por variações da R_A, as quais podem compensar totalmente as consequências das variações da PA, trazendo de volta ao normal as resultantes alterações do Q_A e do DP. Na verdade, esse papel preponderante da R_A na autorregulação do RFG é inteiramente consistente com a localização estratégica das arteríolas aferentes e com sua influência acentuada sobre a FPN. No entanto, a arteríola eferente pode assumir um papel importante em algumas situações patológicas (ver adiante).

Três teorias procuram explicar a resposta vasomotora da R_A a variações da PA e a consequente capacidade de autorregulação do RFG: 1) segundo a teoria miogênica, a musculatura lisa das arteríolas aferentes responde automaticamente às alterações da PA, de modo a minimizar a consequente variação da P_{CG} e do Q_A,, mantendo assim o RFG aproximadamente constante. 2) a teoria metabólica postula que as variações do Q_A e do fluxo plasmático renal alteram a taxa de produção local de metabólitos vasoativos, contrapondo-se assim ao distúrbio inicial (um exemplo importante de tais metabólitos é a adenosina, que possui atividade vasoconstritora e é produzida localmente quando aumenta o RFG e, em consequência, a taxa de reabsorção tubular e a atividade metabólica tubular); de acordo com a teoria da retroalimentação (feedback) túbulo-glomerular, a mácula densa, convenientemente situada no início do túbulo convoluto distal, analisa continuamente a quantidade de NaCl que a ela chega, detectando assim as variações da FPN. Em resposta, a mácula densa, ainda segundo essa teoria, envia um sinal, que chega rapidamente à arteríola aferente, cujo diâmetro varia de tal modo a manter constante a FPN. A natureza desse sinal e a das moléculas envolvidas nesse processo ainda é desconhecida.

Avaliação clínica do RFG

A medida do RFG é indispensável à avaliação da função renal na prática clínica. É com base na redução do RFG que se chega ao diagnóstico de insuficiência renal, seja abruptamente, como na Injúria Renal Aguda (IRA), ou de modo insidioso, que é o caso da Doença Renal Crônica (DRC). A queda do RFG é paralela à perda de outras funções renais, como a acidificação urinária e a excreção de potássio.

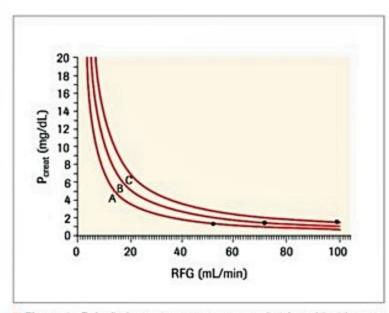
A determinação direta do RFG é evidentemente impossível, o que torna necessário calculá-lo mediante o emprego de compostos que funcionam como marcadores. Para esse objetivo, é essencial o conceito de depuração (mais conhecida por seu equivalente em inglês, clearance). Define-se a taxa de depuração plasmática, ou clearance, de uma substância x como o fluxo de plasma depurado dessa substância na unidade de tempo. Esse fluxo, habitualmente expresso em mL/min, é calculado dividindo-se a massa de x excretada na urina (igual ao produto da concentração urinária de x, Ux, pelo fluxo urinário, V) pela concentração plasmática de x, representada por P_x. O clearance de x, Cl_x, é portanto calculado como $Cl_x = U_x \times V/P_x$. Para melhor compreender o significado fisiológico do clearance, é útil considerar alguns casos particulares. Quando uma substância não é excretada na urina, seu clearance renal, calculado pela fórmula descrita acima, é zero, ou seja, o volume de plasma depurado dessa substância é nulo. É o caso por exemplo da IgM, totalmente retida pela parede glomerular devido a suas dimensões, e da glicose, filtrada livremente mas totalmente reabsorvida nos túbulos. Por outro lado, se os rins eliminam completamente a massa de uma substância que chega a eles pela circulação, a taxa de excreção urinária será exatamente igual ao fluxo da substância (em mg/min) que alcança as artérias renais, ou seja, $Ux \times V =$ Px × FPR, onde FPR representa o fluxo plasmático renal. Após uma manipulação algébrica simples, chegamos a U, \times V/P_x = Cl_x = FPR, isto é, o *clearance* de uma substância totalmente eliminada pelos rins é idêntico ao fluxo plasmático renal. É o caso do ácido para-amino-hipúrico, utilizado exatamente para avaliar o FPR em pacientes e em animais de laboratório.

Para avaliar o RFG, medimos o clearance de compostos filtrados no glomérulo mas não reabsorvidos ou secretados pelos túbulos. Neste caso especial a massa excretada, Ux V, é idêntica à carga filtrada, Px XFG ou seja, $U_x \times V = P_x \times RFG$ e, rearranjando: $U_x \times V/P_x = Cl_x = RFG$. Portanto, o clearance de uma substância filtrada nos glomérulos mas não processada pelos túbulos é exatamente igual ao RFG. Em adultos normais o RFG é de aproximadamente 95 \pm 20ml/min para mulheres e 120 \pm 25ml/min para homens. Idealmente, os métodos para mensurar o RFG deveriam basear-se na depuração de compostos exógenos inertes como a inulina e o EDTA. No entanto, a aplicação clínica desses compostos é limitada por seu alto custo e por uma série de dificuldades técnicas, uma vez que requerem infusão contínua do marcador, o que só pode ser realizado em ambiente hospitalar.

O marcador mais frequentemente empregado na prática clínica é a creatinina, um subproduto do metabolismo muscular, o qual é eliminado quase totalmente por filtração glomerular, sendo pouco transportado nos túbulos. Por ser a creatinina um composto endógeno facilmente dosado, a determinação de seu clearance, usualmente utilizando urina coletada durante 24 horas, é um método extremamente conveniente de avaliação da função renal. Há no entanto duas limitações importantes ao uso do clearance de creatinina. Em primeiro lugar, a creatinina não é propriamente um marcador perfeito do RFG, uma vez que é secretada em pequenas quantidades pelo túbulo proximal. Isso não chega a causar um erro substancial em pacientes com função renal próxima ao normal. Se no entanto o RFG estiver muito baixo, essa secreção tubular pode representar uma fração considerável da taxa de excreção urinária de creatinina. Em tais casos, o clearance de creatinina pode superestimar significativamente o RFG. Por outro lado, algumas drogas podem reduzir a secreção de creatinina, elevando seu nível plasmático e, consequentemente, exercendo efeito idêntico ao de uma redução do RFG. Uma dos exemplos mais comuns na prática clínica é o trimetroprim, geralmente formulado em associação com o sulfametoxazol. Outros medicamentos, como o fenofibrato usado no tratamento da hipertrigliceridemia, também podem promover elevação transitória na concentração plasmática de creatinina, podendo assim simular uma queda do RFG.

Há uma segunda e mais importante limitação ao uso clínico do clearance de creatinina: em geral, os pacientes encontram dificuldade em coletar urina, sem perdas, durante 24 horas. Por essa razão, o RFG é frequentemente subestimado quando avaliado por esse método. Além disso, é frequentemente complicado transportar o material coletado até algum centro médico, especialmente quando os pacientes utilizam transporte público, o que ocorre na maioria das vezes.

Devido a essas limitações, a creatinina é frequentemente utilizada como indicador da função renal não através da mensuração direta de seu *clearance*, mas simplesmente medindo sua concentração plasmática (Pcreat) a qual, demonstra-se facilmente, é uma função inversa do RFG. Essa relação fica mais nítida quando expressa em forma gráfica (Figura 3), que mostra claramente que aumentos relativamente modestos de P_{crest} podem indicar quedas consideráveis do RFG. Deve-se ressaltar que a curva exposta na Figura 3 só se aplica a situações estacionárias, ou seja, aquelas em que as taxas de produção e de excreção urinária de creatinina são iguais e, portanto, a Pcreat é estável (é o que ocorre na situação normal e também na DRC). Portanto, se a função renal sofrer uma perda abrupta (IRA), a P_{crest} pode não ter chegado a um valor estacionário, não refletindo portanto a real dimensão da queda do RFG. Por esse motivo, durante episódios de IRA temos de utilizar critérios diagnósticos um pouco mais complexos, ainda que a dosagem da creatinina plasmática tenha um lugar de destaque.



■ Figura 3. Relação inversa entre a concentração plasmática de creatinina (P_{crest}) e o RFG. As curvas A, B e C correspondem a indivíduos com massas musculares distintas (C > B > A). É importante observar que, conforme o caso, um mesmo valor de P_{crest} pode corresponder a valores normais ou substancialmente reduzidos de RFG.

Para a avaliação do RFG através da simples dosagem da P_{creat} é necessário um sólido conhecimento da cinética da creatinina. Sendo influenciada não apenas pelo RFG mas também pela taxa de produção de creatinina, a Pcrest é fortemente dependente da massa muscular, variando portanto de acordo com a raça, sexo e idade do indivíduo. Assim, um mesmo valor de P_{creat}, por exemplo 1,2 mg/dL (considerado como "normal" pela maioria dos laboratórios), pode indicar um RFG normal em um homem musculoso e uma perda considerável de função renal em uma mulher de compleição miúda (Figura 3). De forma semelhante, esse mesmo valor de 1,2 mg/dL para a P_{crest} pode indicar uma queda de 30% ou mais do RFG em indivíduos idosos, cuja massa muscular pode estar diminuída pela alteração de seu ambiente hormonal e pela inatividade física. Por exemplo:

	Idade	Sexo	Peso	Porest	Cloud
Indivíduo 1	30	Masculino	70	1,2	89 mL/min
Indivíduo 2	70	Feminino	50	1,2	34 mL/min

O desconhecimento desse conceito pode dificultar a detecção da DRC em suas fases iniciais e intermediárias, quando ainda é possível evitar ou retardar a progressão da doença.

Para facilitar a avaliação do RFG a partir da P_{creat}, desenvolveram-se, a partir da década de 1970, algumas fórmulas matemáticas que possibilitam a estimativa do *clearance* de creatinina levando em consideração parâmetros como o peso corpóreo, a idade, o sexo e, em alguns casos, o grupo étnico. A equação mais conhecida é a de Cockcroft e Gault, descrita há quase 40 anos:

Clcreat =
$$\frac{(140 - idade) \times Peso}{72 \times P_{creat}} \times 0.85 \text{ se }$$

onde (Cl_{creat}) representa o *clearance* de creatinina. Para comparar o Cl_{creat} de um indivíduo ao de outros ou a algum padrão é necessário corrigi-lo para a superfície corpórea, cujo valor de referência é de 1,73 m². Assim, um Cl_{creat} de 100 mL/min em um indivíduo cuja superfície corpórea é 2,16 m² deve ser multiplicado pelo quociente 1,73/2,16 = 0,8, correspondendo portanto a um Cl_{creat} corrigido de 80 mL/min/1,73 m².

Outra fórmula frequentemente utilizada é a MDRD (sigla do estudo multicêntrico intitulado Modification of Diet in Renal Disease), através da qual é possível estimar o RFG (diretamente em mL/min/1,73 m²) a partir da P_{creat} e de outros dados tais como a etnia e a concentração plasmática de albumina. Mais recentemente, uma outra fórmula denominada CKD-EPI (sigla de Chronic Kidney disease Epidemiology Collaboration) foi desenvolvida, com resultados promissores e aparentemente maior precisão do que a fórmula MDRD, especialmente em indivíduos com RFG maior que 60 mL/min/1,73 m².

Cabem algumas considerações adicionais com relação à estimativa do RFG por meio de fórmulas: 1) no Brasil, a forte mestiçagem limita o uso do fator etnia no cálculo de fórmulas como a MDRD e aCKD-EPI, que nunca foram formalmente validadas nas condições específicas da população brasileira. 2) há equações apropriadas para crianças e adolescentes, como a de Schwartz e a de Counahan-Barratt. 3) em algumas situações específicas a determinação direta do Cl_{crest} é preferível ao uso de equações, o qual pode produzir desvios substanciais, como no caso de pacientes com amputações, desnutrição grave, paraplégicos, ascite volumosa, obesos e os muito idosos. O uso de suplementos contendo creatina, precursora da creatinina, também pode conduzir a resultados errôneos quando se estima o RFG pela Pcreat. 4) conforme descrito anteriormente, essas fórmulas deixam de ser válidas durante um episódio de IRA, uma vez que a produção e a excreção de creatinina não chegam a se igualar. Na melhor das hipóteses, essas equações podem auxiliar no ajuste da dose de medicações, tendo sempre em mente que os valores calculados podem sofrer variação considerável em questão de horas.

Em anos recentes, um novo e, espera-se, mais preciso marcador endógeno tem sido proposto para a avaliação clínica do RFG: a cistatina C, um inibidor de proteases sintetizado e liberado continuamente por todas as células nucleadas. A molécula desse composto é pequena o suficiente para atravessar livremente a parede do capilar glomerular. Uma vez no lume tubular, a cistatina C é quase totalmente reabsorvida e hidrolisada, o que torna possível o cálculo do RFG a partir de sua concentração plasmática. Algumas evidências sugerem que, com esse novo marcador, é possível registrar pequenas quedas do RFG,indetectáveis com os métodos convencionais. Outros estudos, no entanto, sugerem que os níveis de cistatina C podem variar independentemente do RFG em situações tais como hipo e hipertireoidismo, obesidade, diabetes mellitus e uso de corticosteroides. Assim, há necessidade de estudos adicionais para atestar uma possível superioridade desse novo método.

Alterações da hemodinâmica glomerular em algumas situações patológicas

Hipertensão arterial sistêmica

A elevação da pressão arterial sistêmica promove alterações significativas na microcirculação glomerular, que protegem esta última contra a agressão mecânica. A pressão capilar glomerular é mantida em níveis praticamente normais graças principalmente a um aumento da R_A, ou seja, o mecanismo fisiológico de autorregulação do RFG é acionado de modo contínuo. Se a hipertensão se mantiver por tempo suficiente (meses ou anos), a faixa de autorregulação pode deslocar-se para a direita, acomodando-se, por exemplo, entre 100 e 180 mmHg, em vez dos 70 a 150 habituais. Por outro lado, a exposição contínua da parede da arteríola aferente a níveis pressóricos elevados pode provocar o aparecimento de lesões estruturais sérias (hialinose arteriolar), que podem alterar a resposta miogênica, retardando e/ou limitando o mecanismo de autorregulação. Nesses casos, a correção intempestiva da hipertensão, trazendo abruptamente a pressão arterial a valores "normais", mas abaixo do limite inferior de autorregulação do paciente, pode reduzir drasticamente o RFG, precipitando a instalação de uma injúria/insuficiência renal aguda. Por esse motivo, em hipertensos de longa data, especialmente nos que já apresentam função renal reduzida, é necessária cautela ao prescrever medicações antihipertensivas, baixando a pressão arterial em torno de 20% ao dia, até atingirmos o alvo, que não pode ser excessivamente ambicioso (o limite de 140 x 90 mmHg é geralmente adequado nesses casos).

Doença renal crônica

Como a DRC é assintomática em seus estágios iniciais, pacientes pertencentes a grupos de risco, principalmente diabéticos e hipertensos, devem ter sua função renal avaliada periodicamente. O cálculo e acompanhamento do RFG em pacientes com DRC é importante para avaliar a progressão da nefropatia e, em situações mais graves, indicar o início do tratamento dialítico ou transplante renal.

Seja qual for a causa primária da DRC, sua progressão leva invariavelmente à redução gradativa do número de néfrons. Em consequência, a taxa de filtração por néfron remanescente aumenta muito, podendo atingir o dobro ou até o triplo do normal, atenuando assim a queda do RFG. Para que esse aumento da taxa de filtração por néfron ocorra, é necessária a vasodilatação das arteríolas glomerulares, com queda predominante da RA. Dessa forma, a P_{CG}, a P_{EUF} e a FPN aumentam acentuadamente (rever Figura 1). Esse mecanismo compensatório tem um custo alto, uma vez que a hipertensão glomerular (elevação da P_{CG}) é considerada um dos principais mecanismos responsáveis pela perda progressiva de néfrons e de função renal em indivíduos com DRC, devido à agressão mecânica que exerce sobre a parede dos glomérulos, com consequentes lesão celular e inflamação.

Os supressores do sistema-renina-angiotensina-aldosterona (inibidores da enzima conversora e bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II) atenuam a progressão de vários tipos de nefropatia crônica (diabetes mellitus e algumas nefropatias que cursam com proteinúria) de modo mais eficaz do que o observado com outros anti-hipertensivos. Acredita-se que um dos principais mecanismos dessa ação protetora específica seja a correção da hipertensão glomerular, um efeito não observado com outras classes de antihipertensivos.

Diabetes melito

Cerca de um terço dos pacientes diabéticos desenvolvem uma nefropatia crônica, que é uma das complicações mais graves da doença. Nas fases iniciais da evolução da diabetes, o RFG desses pacientes aumenta em até 40%. Essa hiperfiltração só é possível graças a uma dilatação das arteríolas glomerulares, especialmente da aferente, que leva a um aumento do QA, da PCG e da PEUE Conforme descrito no ítem anterior, essa hipertensão glomerular pode agredir as paredes dos glomérulos, favorecendo assim a instalação da nefropatia diabética. O mecanismo dessa vasodilatação é incerto. É possível que a produção aumentada de um ou mais compostos vasoativos, como o óxido nítrico, as prostaglandinas vasodilatadoras e o peptídeo natriurético atrial, além de hormônios (glucagon e hormônio de crescimento) e da própria glicose, esteja envolvidos na patogênese dessa disfunção. Depois de vários anos, essa hiperfiltração dá lugar a um retorno do RFG a níveis normais e, posteriormente, a um declínio contínuo do RFG. Essas fases devem ser acompanhadas de perto pelo clínico, que deve intervir desde cedo para evitar a progressão da nefropatia. Também neste caso está indicada a terapia com inibidores da enzima conversora ou bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II, que podem retardar a progressão da nefropatia diabética por baixar a pressão glomerular.

Estenose da artéria renal

A principal causa de estreitamento da artéria renal e de seus ramos é a formação de placas de ateroma, especialmente em pacientes idosos. Em muitos casos, a placa ateromatosa obstrui o óstio de uma artéria renal. Em outros, especialmente em pacientes jovens, a causa da estenose é um espessamento exagerado das paredes arteriais. Em qualquer desses casos, pode haver obstrução parcial ou total de uma ou ambas as artérias renais, que resulta em uma elevação da pressão arterial sistêmica, (hipertensão renovascular). No entanto, a pressão de perfusão renal, ou seja, a pressão "percebida" pelo rim hipoperfundido, pode estar normal ou até mesmo baixa, devido à queda de pressão imposta pela estenose. O quadro tende a ser mais sério se a estenose for bilateral, ou em caso de rim único. Nesses pacientes, uma queda abrupta da pressão arterial, espontânea ou iatrogênica, para níveis considerados normais, pode levar a pressão de perfusão renal (pós-estenótica) a níveis muito baixos, com queda substancial do RFG. Os mecanismos de autorregulação do RFG entram então em ação, levando a uma vasodilatação da arteríola aferente e uma redução da R. Se a queda da pressão de perfusão renal for muito pronunciada, a dilatação da arteríola aferente atingirá um máximo e não mais será possível evitar a queda do RFG. O quadro é particularmente grave quando se utilizam drogas que deprimem o sistema renina-angiotensina, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina I e os bloqueadores do receptor da angiotensina II. Esses compostos dilatam preferencialmente a arteríola eferente e reduzem R_E podendo provocar nesses pacientes uma queda catastrófica do RFG, e levar a um quadro de IRA. Portanto, a escolha e a utilização de medicamentos anti-hipertensivos devem ser extremamente criteriosa nesses casos, sendo em princípio contraindicados os supressores do sistema renina-angiotensina.

Glomerulonefrites

Estudos desenvolvidos em modelos experimentais de glomerulonefrite mostraram uma redução acentuada do Kf glomerular, com QA e PGC normais ou mesmo elevados. A filtração por néfron e o RFG estavam diminuídos, como observado na prática clínica, indicando que o efeito predominante era a redução do Kf. Nas glomerulonefrites humanas, a redução abrupta do RFG leva à retenção de sódio e água, com desenvolvimento de edema e hipertensão, enquanto a lesão da barreira glomerular se manifesta como proteinúria moderada (ver adiante) e a ruptura de alças glomerulares, em geral por mecanismos inflamatórios, provoca o aparecimento de hematúria. Esse conjunto de sinais e sintomas, hipertensão, edema, proteinúria moderada e hematúria é denominado síndrome nefrítica. É também comum a oligúria (redução do fluxo

urinário), em grande parte devido à redução drástica do RFG. Em formas mais agressivas de glomerulonefrite, a proliferação celular pode ser exageradamente intensa, levando à formação de crescentes celulares (glomerulonefrite crescêntica ou rapidamente progressiva), que limitam severamente a superfície filtrante do glomérulo, podendo até mesmo envolvê-lo totalmente. Nesses casos, pode instalar-se um quadro de IRA por redução intensa do K, glomerular. Se o paciente for tratado rápida e agressivamente com imunossupressores, o quadro pode ser parcial ou totalmente revertido, com dissolução dos crescentes e recuperação parcial ou total da filtração glomerular. Se houver demora em instituir o tratamento adequado, os crescentes podem não só aumentar mas sofrer um processo de fibrose, tornando-se irremovíveis e levando a uma perda permanente de função renal, com necessidade de diálise ou transplante renal.

Síndrome nefrótica

Na síndrome nefrótica, o distúrbio básico é a perda maciça de proteínas na urina, em quantidade superior a 3,5 g/dia. Consequentemente, a concentração plasmática de proteínas, particularmente a de albumina, se reduz (hipoalbuminemia), contribuindo à formação de edema generalizado devido à queda da pressão oncótica do plasma (na maioria dos pacientes ocorre também retenção primária de sódio pelos rins. A hipooncoticidade plasmática, por sua vez, estimula a biossíntese de proteínas pelo figado, o que evidentemente atenua a hipoproteinemia, mas provoca um aumento paralelo da síntese de lipoproteínas e, consequentemente, uma elevação da taxa plasmática de colesterol (hipercolesterolemia) e/ou triglicerídeos (hipertrigliceridemia). A síndrome nefrótica é definida como a associação entre essas quatro anomalias: proteinúria maciça, hipoalbuminemia, edema generalizado e hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia.

A síndrome nefrótica altera profundamente a dinàmica da ultrafiltração glomerular. A queda da pressão oncótica plasmática, que é uma força que se opõe à ultrafiltração, tende a elevar a P_{EUP} a FPN e, portanto, o RFG. Essa hiperfiltração ocorre em uma parcela dos pacientes nefróticos, especialmente crianças. Em outros, no entanto, pode haver queda do K_f como resultado de oclusão de alças capilares e consequente redução da superfície glomerular, de modo a baixar o RFG, que pode estar normal ou mesmo diminuído nesses pacientes. A queda da pressão oncótica do plasma pode ser tão intensa a ponto de promover um extravasamento de fluido do compartimento intravascular para o interstício, promovendo em alguns desses pacientes um quadro de hipovolemia (e até mesmo choque hipovolêmico, ver abaixo), com queda da pressão de perfusão renal e consequente redução do DP e do FPR. Por esse motivo, o uso de diuréticos de alça, droga de escolha no tratamento desse tipo de edema, deve ser feito com cautela, utilizando o peso diário do paciente como parâmetro, para evitar reduções drásticas da volemia e até mesmo IRA.

Estados de hipovolemia

As hipovolemias graves usualmente se acompanham de uma queda acentuada da pressão arterial. Além disso, ocorre vasoconstrição generalizada, inclusive na microcirculação renal, particularmente nas arteríolas aferentes, como parte do esforço do organismo para impedir ou atenuar a queda da pressão arterial. Em tais condições, o Q reduz-se intensamente. Ocorre também queda acentuada da P_{CG}, que como vimos varia com a pressão arterial e também com a proporção entre R_A e R_E. Todas essas alterações, promovem uma queda acentuada do RFG e levam a um quadro de IRA (pré-renal), que pode tornar-se muito mais grave se evoluir para uma necrose tubular aguda. Pacientes nefróticos e portadores de insuficiência cardíaca congestiva também podem evoluir com má perfusão renal, na primeira condição por redução real da volemia (ver acima) e na segunda por baixo débito cardíaco (queda da volemia arterial efetiva). Pacientes que fazem uso crônico de inibidores da enzima conversora de angiotensina I ou de bloqueadores do receptor AT1 são particularmente suscetíveis à redução do RFG quando em hipovolemia, devido ao efeito vasodilatador desses compostos sobre a arteríola eferente, que acaba por levar á queda da Pcg. Nesses casos, o uso desses medicamentos deve ser suspenso temporariamente, assim que a condição hipovolêmica for diagnosticada ou se houver piora súbita do RFG.

Obstrução urinária

O processo de filtração glomerular pode ser severamente limitado ou totalmente interrompido quando as vias urinárias são obstruídas por cálculos renais, tumores ureterais, tumores pélvicos com compressão extrínseca ou invasão dos ureteres ou da bexiga, fibrose retroperitoneal e hiperplasia prostática, entre outras anomalias. Previsivelmente a pressão hidráulica no interior das vias urinárias obstruídas se eleva, transmitindo-se aos túbulos renais e ao espaço de Bowman. Se a obstrução persistir, a elevada pressão hidráulica no espaço de Bowman (PEB) pode levar a zero a PEUF e, portanto, a FPN. A dinâmica da ultrafiltração glomerular comporta-se nesses casos de forma análoga à descrita para o choque hipovolêmico, mas há uma diferença importante: no choque, a P_{EUF} cai como resultado da queda da P_{CG}, enquanto na obstrução urinária a queda da P_{EUF} deve-se à elevação da P_{EB}. Se a obstrução for bilateral, ou se ocorrer em rim único, estabelece-se uma IRA obstrutiva ou pós-renal.

Redução do RFG com a idade

Mesmo em indivíduos saudáveis, pode haver uma tendência à redução progressiva do RFG com a idade. Esse processo envolve a esclerose progressiva dos glomérulos e a atrofia dos túbulos correspondentes, embora os mecanismos celulares e moleculares correspondentes não sejam ainda conhecidos. É discutível, no entanto, se a nefropatia do envelhecimento deve ser considerada uma forma de DRC, e medicada como tal. A tendência atual é de tratar esses pacientes somente na medida em que apresentem alguma anomalia que promova ou facilite a perda de função renal, tais como diabetes mellitus ou hipertensão arterial sistêmica.

Mecanismos básicos e aspectos clínicos da proteinúria – a barreira glomerular

Os rins de um adulto normal produzem mais de 170 litros de filtrado glomerular por dia. Como a concentração plasmática de proteínas é aproximadamente 7 g/dL, a filtração de proteínas atingiria o impraticável valor de 12 kg por dia se a parede glomerular fosse livremente permeável a macromoléculas. Não seria possível aos túbulos reabsorver tamanha carga de proteínas e, ainda que o fosse, seria impossível ao figado ressintetizá-la (ver adiante). Felizmente para túbulos e figados, a parede glomerular funciona como um filtro extremamente eficiente, através do qual passa apenas uma quantidade insignificante de proteínas, embora sua permeabilidade à água e a pequenos solutos seja muito maior do que a da maioria dos demais capilares do organismo. A perda, ainda que parcial, dessa função de barreira pode trazer consequências sérias, como veremos a seguir.

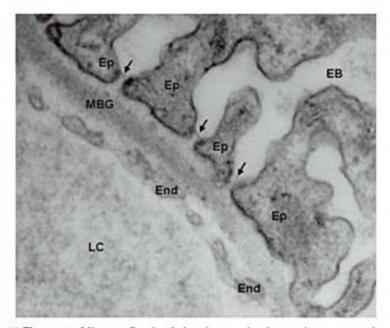
Componentes da barreira glomerular

A parede glomerular é constituída de 3 camadas, cada uma das quais representa um obstáculo independente à passagem de macromoléculas. A camada mais interna é o endotélio capilar, o qual, à semelhança dos capilares intestinais, também eles adaptados a um alto fluxo de água e pequenos solutos através de suas paredes, é fenestrado, exibinfo alta permeabilidade hidráulica. Como o diâmetro das fenestras é da ordem de várias dezenas de nm, enquanto o das moléculas de proteínas raramente excede 10 nm, o endotélio não é capaz de restringir a passagem de proteínas com base em seu tamanho. No entanto, o endotélio é revestido externamente por uma camada de glicoproteínas, o glicocálice, muito rica em cargas elétricas negativas, correspondentes a radicais carboxila e/ou sulfato ligados a moléculas de glicosaminoglicanos. Como no pH do meio interno a maioria das moléculas de proteínas também possui carga elétrica negativa (ou seja, comporta-se como poliânions), o endotélio contribui para a função de barreira glomerular impondo uma severa restrição eletrostática, a qual impede que as camadas subjacentes sejam ocluídas por proteínas plasmáti-

A segunda camada da barreira glomerular é a membrana basal glomerular (MBG), que consiste em um complexo arranjo entre moléculas de colágeno, proteoglicanos, laminina e fibronectina, entre outras. Tal estrutura exerce pouca restrição à passagem de água, íons e moléculas pequenas, mas dificulta a passagem de macromoléculas. A MBG também é rica em cargas elétricas negativas, fornecidas por moléculas de colágeno, glicosaminoglicans e proteoglicans, o que contribui para limitar ainda mais a passagem de proteínas.

Os podócitos são o componente mais importante da terceira camada da parede glomerular. São células complexas, que se ramificam sucessivamente. As ramificações de ordem mais alta, de dimensões menores, são denominadas pedicelas (Figura 4). Os espaços entre as pedicelas, denominados fendas diafragmáticas, são ocupados por uma membrana extremamente delgada, a membrana diafragmática, que só pode ser visualizada por microscopia eletrônica. Não há dúvida de que a membrana diafragmática é um obstáculo importante à passagem de macromoléculas, uma vez que a ausência de apenas um de seus constituintes, como ocorre em determinadas doenças hereditárias, está associada a proteinúrias extremamente graves. Ao longo dos últimos vinte anos, a estrutura da membrana diafragmática tem sido estudada detidamente. Descobriu-se que seu componente mais importante é uma molécula produzida pelo próprio podócito, a nefrina, a qual estabelece uma complexa associação com outras proteínas e com o citoesqueleto do podócito. A supressão de qualquer uma dessas proteínas provoca um desarranjo dessa estrutura, aumentando muito a permeabilidade dessa terceira camada e levando ao aparecimento de uma proteinúria maciça.

Os podócitos e pedicelas também apresentam em sua superfície cargas elétricas negativas que contribuem não apenas para a repulsão à passagem de proteínas plasmáticas, mas também para manter afastadas pedicelas adjacentes. A principal responsável por essas cargas negativas é uma molécula denominada podocalixina, uma glicoproteína, que reveste os podócitos e pedicelas de modo semelhante ao do glicocálice endotelial.



■ Figura 4. Micrografia eletrônica da parede glomerular, mostrando as diferentes camadas que constituem a barreira à filtração de macromoléculas. As setas indicam a delicada membrana existente entre as pedicelas dos podócitos. (membrana diafragmática, ou slit membrane).
E8: espaço de Bowman; Ep: epitélio (pedicelas dos podócitos); MBG: membrana basal glomerular; End: endotélio; LC: lume capilar.

A teoria dos poros

A chamada teoria dos poros ajuda a compreender a restrição imposta pelas paredes do capilar glomerular à passagem de macromoléculas. Segundo essa teoria, tudo se passa como se as paredes dos capilares (quaisquer capilares, não apenas os glomerulares) fossem atravessadas por um número muito grande de poros cilíndricos, com raios de cerca de 4 nm (40 Å), os quais permite a livre travessia de moléculas água solvente, mas retêm as de solutos na proporção direta de seus respectivos tamanhos. Um refinamento dessa teoria propõe a existência de uma população adicional de poros, bem maiores porém escassos, através dos quais proteínas de alto peso molecular, como as das imunoglobulinas, podem viajar do lume capilar ao espaço intersticial (no caso do capilar glomerular, ao espaço urinário). Embora essa abordagem seja muito útil à compreensão do processo e explique muitos achados experimentais, não foi possível até hoje visualizar inequivocamente na parede dos capilares estruturas correspondentes a esses poros. É possível que esses "poros" correspondam na verdade aos espaços entre as moléculas de colágeno e proteoglicanos que constituem a membrana basal glomerular, ou às pequenas aberturas situadas entre as moléculas de nefrina, principais componentes da membrana diafragmática, ou, mais provávelmente, a uma associação entre esses pertuitos.

Papel do túbulo proximal na reabsorção de proteínas

Apesar da alta eficiência da função de barreira do glomérulo, cerca de 1 g de proteínas alcança todos os dias o espaço urinário. Embora tal quantidade represente uma proporção infima (cerca de 0.0001%) do total de proteínas que percorre diariamente o capilar glomerular, é necessário recuperá-la, o que é realizado com eficiência por um processo de reabsorção no túbulo proximal. Mais de 90% dessas proteínas que chegam ao espaço de Bowman são reabsorvidas no túbulo proximal por meio de um processo de endocitose. As proteínas reabsorvidas são hidrolisadas em lisossomos e seus aminoácidos são devolvidos à circulação sistêmica através da membrana basolateral, alimentando o reservatório utilizado pelo figado para a síntese de novas proteínas. Em outras palavras, a pequena quantidade de proteínas que chega a atravessar os glomérulos é inevitavelmente retirada de circulação, seja por reabsorção e hidrólise no túbulo proximal, seja por perda para o meio externo através da urina, normalmente em quantidades diminutas (não mais de 50 mg/ dia em um indivíduo normal). O processo de reabsorção de proteínas no túbulo proximal é saturável, uma vez que a endocitose no túbulo proximal é um processo limitado pela disponibilidade de sítios de ligação a proteínas. Assim, o comprometimento da função de barreira glomerular leva em um primeiro momento a um aumento da taxa de reabsorção de proteínas no túbulo proximal e, quando esta atinge uma taxa máxima, à perda de proteínas na urina, uma vez que esse processo de endocitose inexiste, ou é extremamente limitado, nos segmentos tubulares subsequentes.

Mecanismos básicos de proteinúria

Conforme discutido acima, apenas uma pequena quantidade de proteínas chega à urina em indivíduos normais. A albumina plasmática representa menos da metade desse total, sendo o restante constituído de proteínas de baixo peso molecular que, mesmo em condições normais, passam facilmente pelas paredes glomerulares. A essas proteínas provenientes do plasma juntam-se outras originadas no próprio néfron, como a proteína de Tamm-Horsfall.

Há três mecanismos básicos para o aparecimento de proteinúria: 1) aumento da permeabilidade glomerular a macromoléculas (quebra da barreira glomerular), de longe a causa mais frequente de proteinúria; 2) diminuição da capacidade de reabsorção tubular de proteínas e 3) produção pelo organismo de proteínas anômalas de baixo peso molecular.

Proteinúria por aumento da permeabilidade glomerular a proteínas

O mecanismo mais previsível de aumento da permeabilidade glomerular a proteínas é um aumento da presença de poros "gigantes" (ou seu equivalente), normalmente escassos, que atravessam a parede do glomérulo, cuja existência é prevista através de modelos matemáticos, mas cuja presença nunca foi inequivocamente demonstrada. O efeito do aumento da frequência desses "poros gigantes" é um aumento predominante da passagem de macromoléculas de raio superior a 4 nm (40 Å), como as imunoglobulinas, que sofrem restrição praticamente total em condições normais. O padrão da proteinúria resultante obedece a um padrão bem definido, em que se destaca a presença de proteínas de alto peso molecular, normalmente ausentes da urina (Figura 5). No entanto, a proteína urinária predominante nesses casos é a albumina, porque sua concentração plasmática é 4 vezes superior à das imunoglobulinas. A excreção de proteínas de baixo peso molecular é pouco afetada por esse aumento da população de poros "gigantes", uma vez que, como vimos, essas moléculas já encontram pouca resistência à sua passagem mesmo em condições normais. Além disso, os poros "gigantes" são tão raros que, ainda que seu número seja multiplicado dezenas de vezes, a soma de suas áreas continua irrelevante comparada à dos poros "normais": a parede glomerular mantém-se muito mais permeável à albumina do que às proteínas de peso molecular mais alto.

Proteinúrias contendo quantidades apreciáveis de moléculas de alto peso molecular são denominadas não seletivas, porque nesses casos a parede glomerular parece não discernir muito bem entre proteínas de alto e baixo peso molecular. Segundo alguns pesquisadores, tais proteinúrias tendem a associar-se a glomerulopatias mais

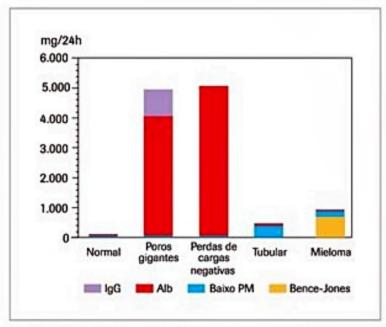


Figura 5. Representação gráfica dos diversos mecanismos de proteinúria.

agressivas, de caráter progressivo: os "poros gigantes" refletiriam a presença de lesão estrutural mais séria da parede glomerular. Portanto, ainda segundo esse ponto de vista, a avaliação da seletividade de uma proteinúria teria um valor prognóstico. No entanto, tal associação é incerta, e o exame histológico do tecido renal (em material de biópsia) continua sendo a única maneira de se obter um diagnóstico e um prognóstico precisos, e de escolher adequadamente a melhor opção terapêutica diante de uma glomerulopatia.

Outra causa para o aumento da permeabilidade da parede glomerular é a depleção de cargas negativas, uma vez que, conforme detalhado anteriormente, é provável que a passagem de proteínas através da parede glomerular seja fortemente restringida por repulsão eletrostática. Se essa barreira elétrica for atenuada ou rompida, a proteinúria resultante deve ser constituída quase exclusivamente de albumina e moléculas de baixo peso molecular, sendo insignificante a presença de proteínas de alto peso molecular (Figura 5). Ou seja, de acordo com a teoria, se a estrutura básica da parede glomerular não for alterada (ou seja, se permanecerem constantes as dimensões dos "poros"), não há razão para que a passagem de proteínas de alto peso molecular aumente substancialmente. Proteinúrias com essas características são consideradas seletivas, em contraste com o caráter não seletivo das proteinúrias associadas a um aumento do número de "poros gigantes". As proteinúrias seletivas tendem a associar-se a glomerulopatias com caráter menos progressivo e a responder mais favoravelmente aos tratamentos, em comparação com as não seletivas. É provável que em muitas glomerulopatias ambas as modalidades de disfunção, perda de cargas fixas e aumento do número de poros, coexistam. Independentemente de seu mecanismo exato, e pelas razões enumeradas, o que predomina nas proteinúrias de origem glomerular é sempre a excreção de albumina.

Os mecanismos que levam ao dano da barreira glomerular são variados, e incluem lesão de podócitos por fatores circulantes, citocinas ou agressão imunológica, deposição de complexos imunes entre o endotélio e a membrana basal glomerular ou entre esta e os podócitos, ou ainda deposição de material hialino em toda a estrutura do capilar glomerular. As proteinúrias glomerulares acompanham as principais glomerulopatias, como a nefropatia diabética, a glomerulonefrite membranosa, a glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) e a nefropatia lúpica.

Proteinúrias por defeito da reabsorção tubular

Conforme detalhado anteriormente, o túbulo proximal reabsorve quase toda a proteína que chega ao espaco urinário, reduzindo assim a proporções mínimas, em condições normais, a taxa de excreção urinária de proteínas. Quando esse processo de reabsorção deixa de funcionar adequadamente, surge uma proteinúria característica, a proteinúria de origem tubular. Nesses pacientes, a função de barreira glomerular está preservada, e o ultrafiltrado glomerular contém albumina em concentrações muito baixas e proteínas de baixo peso molecular, conforme ocorre em indivíduos normais. No túbulo proximal, no entanto, as proteínas presentes no ultrafiltrado glomerular são reabsorvidas em proporção menor do que o normal, originando uma proteinúria de intensidade modesta, geralmente inferior a 2g/dia. Na urina, o quociente (muito baixo) entre as concentrações de albumina e de proteínas de baixo peso molecular é semelhante ao que seria obtido no ultrafiltrado glomerular (Figura 5), o que tem valor diagnóstico, uma vez que tal proporção é completamente distinta daquela encontrada nas proteinúrias provocadas por lesão glomerular, nas quais, como vimos, é amplo o predomínio da albumina.

As nefropatias crônicas que acometem preferencialmente o compartimento túbulo-intersticial são causa comum de proteinúria com essas características. Como exemplo temos as nefrites crônicas intersticiais por uso crônico de analgésicos ou por doenças autoimunes. Pacientes que sofrem IRA, com lesão túbulo-intersticial significativa, também podem apresentar proteinúria moderada, inferior a 2 g/dia.

A lesão de células tubulares, liberando alguns de seus constituintes, como algumas enzimas e microglobulinas, pode também contribuir para a composição da proteinúria. Alguns pesquisadores propõem o uso de tais moléculas como marcadores de lesão túbulo-intersticial nas nefropatias crônicas, embora o exame histológico de material de biópsia continue sendo o procedimento mais confiável para a determinação do prognóstico e da conduta terapêutica nesses casos.

Proteinúria devido à passagem pelos glomérulos de proteínas anômalas

É relativamente comum a presença no plasma, particularmente em indivíduos idosos, de imunoglobulinas produzidas de forma anômala, frequentemente por um único clone de linfócitos B. A causa mais comum dessa

anomalia é o mieloma múltiplo, que consiste basicamente em uma proliferação neoplásica de linfócitos B. Outras doenças, como a amiloidose primária e certos tipos de linfoma, também podem levar à produção de imunoglobulinas anômalas. Em uma parcela desses casos, produzem-se moléculas incompletas de imunoglobulinas, que são lançadas à circulação e, por terem peso molecular relativamente baixo, atravessam com certa facilidade a barreira glomerular. Se a carga filtrada dessas imunoglobulinas aberrantes exceder a capacidade reabsortiva dos túbulos, elas aparecem na urina, dando origem à proteinúria de Bence-Jones, mesmo nome do clínico inglês que a descreveu no século XIX. A intensidade da proteinúria de Bence-Jones varia desde um mero vestígio até níveis "nefróticos". E evidente que nesses casos nem de longe se justifica o diagnóstico de síndrome nefrótica, uma vez que a função de barreira do glomérulo está, na maioria das vezes, preservada, enquanto os níveis de albumina plasmática estão dentro da normalidade. A rigor, uma proteinúria macica não acompanhada de hipoalbuminemia é inusitada, e deve levar o clínico a formular a hipótese de mieloma múltiplo. É também suspeita a presença de níveis elevados de proteínas na urina de 24 horas, enquanto não se detectam proteínas em amostras isoladas de urina do mesmo paciente. O motivo dessa aparente inconsistência é que a maioria dos laboratórios utiliza para o exame de urina fitas reagentes específicas para albumina, que no entanto aparece em quantidades normais (ou seja, muito baixas) na urina desses pacientes (Figura 5), enquanto a dosagem de proteínas na urina de 24h costuma utilizar o ácido sulfossalicílico, que detecta a presença de qualquer proteína.

A importância clínica das proteinúrias

Proteinúria assintomática

A proteinúria assintomática pode assumir qualquer valor entre 150 mg/dia e 3 g/dia, na ausência de outros achados como hematúria. O aumento persistente da excreção urinária de proteínas, ainda que assintomático e não acompanhado de hematúria ou perda de função renal, representa um sinal de alarme e, em princípio, indica a presença de um processo patológico envolvendo os rins. Mesmo que seja modesta e não chegue a trazer repercussão sistêmica, a proteinúria assintomática não deve ser ignorada. A precisão do diagnóstico e a possibilidade de detectar uma patologia renal incipiente aumentam muito quando se mede especificamente a taxa de excreção urinária de albumina (microalbuminúria), que indica de modo mais sensível um aumento da permeabilidade glomerular. Um exemplo de como a determinação da microalbuminúria pode ser útil é fornecido pela nefropatia diabética. Em suas fases iniciais, a nefropatia diabética não traz alterações clínicas de importância: a pressão arterial mantém-se em níveis normais, o RFG está normal ou até mesmo elevado, como vimos anteriormente, e a função tubular está preservada. Pode ocorrer já nessa fase, no entanto, um pequeno aumento da taxa de excreção urinária de albumina. Portanto, a determinação da microalbuminúria, que requer a utilização de métodos especialmente sensíveis de dosagem, pode ajudar a prever quais desses pacientes são suscetíveis ao desenvolvmento de Doença Renal Crônica.

Mesmo depois de firmado o diagnóstico e iniciada a terapêutica, a determinação da proteinúria continua útil, agora para avaliar a resposta do paciente. Uma redução da proteinúria indica uma evolução favorável, ao passo que sua persistência ou elevação pode significar progressão ou recidiva da doença, obrigando o clínico a redobrar sua vigilância e/ou rever o esquema terapêutico. É importante ressaltar que nem sempre a presença isolada de proteinúria implica uma indicação formal de biópsia, uma vez que a proteinúria pode ser precipitada por exercício físico ou febre, na ausência de patologia renal. No entanto, a monitoração da função renal é essencial nesses casos, e a persistência da proteinúria ou a presença de redução do RFG torna imperiosa a realização de biópsia renal.

São cada vez maiores as evidências de que a microalbuminúria é um indicador sensível de risco cardiovascular. As razões para essa associação não foram ainda elucidadas. Fica claro, no entanto, que o aparecimento de microalbuminúria deve servir como um sinal de alerta, indicando ao clínico não apenas a necessidade de investigar a existência de uma nefropatia como também a de considerar com cuidado a possível presença de um distúrbio do sistema cardiovascular.

Proteinúrias maciças: a síndrome nefrótica

Definimos como proteinúrias maciças ou nefróticas aquelas que excedem 3,5 g/dia (ou, em amostras isoladas de urina, 3,5 g por g de creatinina). Em crianças, os valores considerados nefróticos são aqueles superiores a 50 mg/kg/dia. Perdas proteicas dessa envergadura acarretam uma série de consequências clínicas importantes. Em primeiro lugar, a magnitude da perda de proteínas plasmáticas, em especial de albumina, ultrapassa a capacidade hepática de ressintetizá-las, levando à hipoalbuminemia. Em consequência, cai a pressão oncótica plasmática, resultando em um desequilíbrio das forças de Starling nos capilares sistêmicos. O consequente extravasamento de fluido do plasma para o interstício, com retenção renal de sódio e água em resposta à hipovolemia, é um dos mecanismos que levam à formação de edema generalizado nesses pacientes (mais frequentemente, ocorre retenção renal primária de sódio. A tentativa do figado de repor as proteínas perdidas (com a urina ou hidrolisadas no túbulo proximal) também traz consequências: aumenta em paralelo a produção de lipoproteínas, originando uma hipercolesterolemia e/ou hipertrigliceridemia. Denominamos síndrome nefrótica a associação dessas quatro anomalias, a proteinúria maciça, a hipoalbuminemia, o edema generalizado e a dislipidemia. A síndrome nefrótica pode ser decorrente de um processo intrínseco aos rins, nesses casos denominado glomerulopatia primária, ou pode resultar de inúmeras patologias, tais como: doenças autoimunes, vasculites, neoplasias, viroses (inclusive pelo HIV), infecções bacterianas, parasitoses, reações adversas a medicamentos ou mesmo hiperreatividade a picadas de insetos. Em muitos casos, especialmente em crianças, pode não haver qualquer processo patológico detectável à microscopia ótica. Nesses casos, temos a síndrome nefrótica de *lesões mínimas*, que requer o uso de microscopia eletrônica para detectar alterações glomerulares.

Diversos estudos clínicos indicam que, quanto mais intensa a proteinúria, maior o risco de evolução para DRC. Uma interpretação possível para esses achados é a de que a exposição crônica a concentrações excessivas de proteínas exerce um efeito patogênico sobre as células tubulares, embora essa hipótese ainda seja controvertida. É possível também que a proteinúria seja apenas um marcador da gravidade da glomerulopatia. Em qualquer caso, a intensidade da proteinúria não pode ser utilizada para prever a evolução de uma glomerulopatia, O melhor indicador prognóstico nesses casos continua a ser o tipo histológico da glomerulopatia e o grau de acometimento do tecido renal, os quais só podem ser devidamente avaliados em material de biópsia. Por exemplo, na glomerulonefrite membranosa, que é caracterizada por alterações histológicas predominantemente na membrana basal glomerular, o curso mais comum é o de persistência da proteinúria ou mesmo remissão espontânea, sem perda progressiva da função renal, que só ocorre, e ainda assim lentamente, em cerca de 1/3 dos pacientes. Por outro lado, na GESF, em que ocorre oclusão de boa parte do tufo capilar glomerular, a apresentação clínica mais frequente é de proteinúria nefrótica com perda de função renal (redução do RFG).

Apesar de sua intensa repercussão clínica, a síndrome nefrótica pode regredir espontaneamente, ou responder favoravelmente ao tratamento com corticosteroides e outros imunosupressores. Infelizmente, nem todos os pacientes evoluem desse modo. Alguns respondem ao tratamento com uma queda apenas parcial da proteinúria, enquanto em outros uma resposta satisfatória é seguida por um recrudescimento da doença após a suspensão da terapia. Respostas incompletas ou nulas geralmente indicam mau prognóstico, com alto risco de progressão para DRC avançada.

A relação entre o RFG e a proteinúria é complexa

Na maioria dos pacientes com DRC, a carga filtrada de proteínas se reduz nas fases mais avançadas da doença, quando o RFG cai a níveis críticos. Em consequência, a proteinúria de 24h também se reduz. Nesse caso, a queda da proteinúria não reflete uma recuperação da função de barreira, como poderia parecer à primeira vista, e sim uma piora da função renal.

Em outros casos, a proteinúria se mantém elevada durante toda a evolução da doença, enquanto o RFG permanece em sua trajetória descendente até suas fases finais, quando o paciente passa a depender de diálise ou transplante. É o que acontece, por exemplo, em uma parte dos pacientes com nefropatia diabética ou GESF, que podem permanecer com proteinúria maciça meses após o início do tratamento dialítico. Por outro lado, condições que aumentam o RFG não elevam a excreção urinária de proteínas, a menos que a barreira glomerular esteja simultaneamente avariada. Um exemplo claro dessa dissociação é a fase inicial da nefropatia diabética, na qual a hiperfiltração (fenômeno hemodinâmico) não se acompanha de um aumento substancial da excreção urinária de proteínas, pois a barreira glomerular ainda não foi comprometida. Nesses casos, o aumento da carga filtrada de proteínas é proporcional ao aumento do RFG, que é da ordem de 30 a 40%, o que é facilmente compensado pela reabsorção tubular.

Leitura recomendada

- Brenner and Rector's the kidney. 9.ed. UK: Saunders-Elsevier; 2012.
- Alpern RJ, Moe OW, Kaplan M, editors. Seldin and Giebisch's the kidney. 5.ed. Elsevier, 2013.
- Schrier RW, Coffman TM. Schrier's Diseases of the kidney. 9. ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- Rennke H, Bradley M. Denker renal pathophysiology. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- Zatz R, Seguro AC, Malnic G. Bases fisiológicas da nefrologia. São Paulo: Atheneu; 2011.
- Sociedade Brasileira de Nefrologia, Disponível em: http://www.sbn.org.br.

Distúrbios do Metabolismo de Água e Sódio

Antonio José Barros Magaldi Antonio Carlos Seguro

SUMÁRIO

Introdução, 541

Controle da osmolalidade, 542

Mecanismo da sede, 542

Regulação da sede, 542

Distúrbios da sensação da sede, 544

Polidipsia, 544

Hipodipsia, 545

Hormônio antidiurético, 545

Regulação da secreção do hormônio antidiurético, 545

Ação do hormônio antidiurético, 546

Alterações da secreção e da ação do hormônio

antidiurético, 547

Alterações clínicas do metabolismo da água e do sódio, 547

Referências bibliográficas, 552

Introdução

O volume e a composição dos fluidos corporais são regulados por meio de mecanismos homeostáticos independentes, mas coordenados, que controlam a excreção de solutos e da água. As células são permeáveis à água e devem estar em equilíbrio com o meio que as envolve. A função celular normal depende da estabilidade desses fluidos, e essa estabilidade é mantida por um elaborado sistema de controle.

A composição iônica dos compartimentos extracelular e intracelular é distinta, porém permanece constante uma vez que a água se difunde livremente entre esses compartimentos de maneira rápida, do compartimento de mais baixa concentração para um certo íon, para o de mais alta concentração, do mesmo íon, até que as concentrações peculiares para cada compartimento sejam mantidas, dentro do processo dinâmico que caracteriza o metabolismo hídrico.

A osmolalidade, que define a concentração de solutos nos fluidos do organismo, também define a concentração de água. A diferença da concentração de solutos entre as membranas celulares cria um gradiente osmótico que gera uma força extremamente potente para a movimentação da água. Como esses gradientes osmóticos existem apenas transitoriamente, a osmolalidade de todos os fluidos do organismo é, em teoria, igual. Consequentemente, a concentração de todos os fluidos corporais é medida ao se determinar a osmolalidade plasmática.

Solutos permeantes são aqueles que contribuem para aumentar a osmolalidade do plasma. Entretanto, eles não induzem nenhum movimento de água porque têm livre trânsito por meio das membranas celulares. É o caso dos solutos orgânicos como a ureia e a glicose. Por outro lado, os solutos impermeantes não cruzam a membrana celular com facilidade e são capazes de produzir gradiente osmótico e induzir a passagem de água por essas membranas. É o caso dos solutos iônicos, tendo o sódio como o seu principal representante.

Tonicidade é a capacidade que os solutos têm de gerar uma força osmótica que provoca movimento de água entre compartimentos com osmolalidades diferentes, as quais causadas por solutos impermeantes (aqueles que não atravessam a membrana celular facilmente). Deve ser enfatizado que tonicidade e osmolalidade não são sinônimos. É possível haver hiperosmolalidade sem hipertonicidade, como em pacientes com osmolalidade plasmática elevada decorrente de um nível sérico de ureia alto, e nesse caso não haverá aumento da tonicidade porque a ureia transita livremente pelas membranas celulares.

A concentração do sódio no plasma pode ser considerada uma boa medida da concentração dos solutos corporais. Normalmente, a maior parte dos solutos presentes no volume extracelular (VEC) é composta por sais de sódio e uma pequena parte pela glicose e pela ureia. Assim, a osmolalidade do plasma pode ser calculada ao se somar as osmolalidades do sódio, da glicose e da ureia, usando a seguinte fórmula:

Osmolalidade plasmática = $[2 \times (Na^+)] + [glicose/18] + [ureia/6]$

Se considerarmos as concentrações plasmáticas normais de sódio (140 mEq/L), da ureia (30 mg%) e da glicose (90 mg%), a osmolalidade plasmática tem o valor aproximado de 290 mOsm/kgH₂O. Na prática clínica, a osmolalidade plasmática deve ser determinada por um osmômetro, e não pela fórmula acima, para evitar que ocorram erros de interpretação, uma vez que outros solutos, como manitol, sorbitol, maltose, etanol, metanol e etilenoglicol, deixariam de ser detectados.

Outra situação clínica em que o emprego da fórmula pode induzir a interpretação errônea são os casos de pseudo-hiponatremia. Isso pode ocorrer em situações em que a fase sólida do plasma está aumentada, como na hipertrigliceridemia grave e na paraproteinemia. O mieloma múltiplo é o principal exemplo do aumento das paraproteínas no plasma. A explicação para os valores baixos do Na⁺ plasmático decorre do método de dosagem empregado. Em muitos laboratórios, o sódio não é mensurado por eletrodo específico e sim pelo fotômetro de chama, que mede a concentração iônica. Então, a leitura mostra valores baixos, mas esses não são reais, e por isso esses casos são denominados pseudo-hiponatremia.

A pressão osmótica de uma solução é definida como a razão entre a massa total dos solutos (M_{solut}) e a massa total dos solventes (M_{solv}) e se chama osmolalidade (M_{solut}/ M_{solv}), sendo expressa em mOsm/kg de H₂O. Quando é definida pela razão entre a massa total dos solutos (M_{so-ut}) e o volume total do solvente (V), chama-se osmolaridade (M_{solut}/V) e é expressa como mOsm/L. Como a densidade das soluções biológicas, mesmo as mais concentradas, é igual a um, pode-se utilizar a osmolaridade como medida da pressão osmótica. Entretanto, a osmolalidade é o parâmetro que melhor se correlaciona com as propriedades fisicas das soluções.

A água corpórea total corresponde a aproximadamente 60% do peso em um indivíduo adulto normal do sexo masculino. Desse total, dois terços estão no espaço intracelular, e um terço corresponde ao espaço extracelular. Assim, um indivíduo de 70 kg apresenta 42 litros de água, dos quais 14 litros estão no extracelular, o que corresponde a 20% do peso corpóreo. O extracelular é dividido em dois compartimentos: o plasmático, com aproximadamente 3 litros; e o intersticial, com 11 litros. Uma pequena parte do espaço extracelular (menos de 100 mL) distribui-se pelas cavidades pleurais, pericárdica, peritoneal e sinoviais. Os fluidos do sistema digestório, como a saliva e as secreções gastrintestinais, também são considerados parte do extracelular. O conjunto desses fluidos é chamado de terceiro espaço¹.

O espaço intravascular é então constituído pela somatória do volume das hemácias (parte do intracelular) e do volume plasmático (parte do extracelular). O espaço intravascular é também denominado volume sanguíneo.

Controle da osmolalidade

A manutenção da osmolalidade plasmática requer um balanço preciso entre a quantidade de água livre de solutos ingerida e a quantidade de água perdida pelo organismo. A quantidade de água ingerida é regulada pelo mecanismo da sede, e a quantidade de água perdida ocorre pela via renal e por vias extrarrenais. As perdas renais são basicamente controladas pela ação do hormônio antidiurético, e as não renais são perdas incontroláveis.

Esse balanço de água (i. e., as perdas e os ganhos ao longo do dia) deve igualar-se exatamente. Um adulto perde para o meio externo aproximadamente 2,5 litros de água por dia, sendo a maior parte desse volume representada pela urina (1.500 mL). A transpiração e a perspiração colaboram com cerca de 800 mL, e a perda de água pelas fezes alcança 200 mL. Uma pequena parte dessas perdas é compensada pela geração endógena de aproximadamente 200 mL de água por meio do metabolismo. A reposição dessas perdas diárias deve ser feita pela ingestão da mesma quantidade (i. e., cerca de 2.500 mL de água). Para um adulto normal, a maior parte dessa reposição é feita ingerindo água, sucos, refrigerantes ou outros líquidos para contabilizar um total de mais ou menos 1.500 mL. O restante da necessidade hídrica diária é adquirido pela água contida nos alimentos, além daquela gerada endogenamente pelo metabolismo energético. Não devemos esquecer que esses valores são médios, podendo haver grandes variações individuais.

Mecanismo da sede

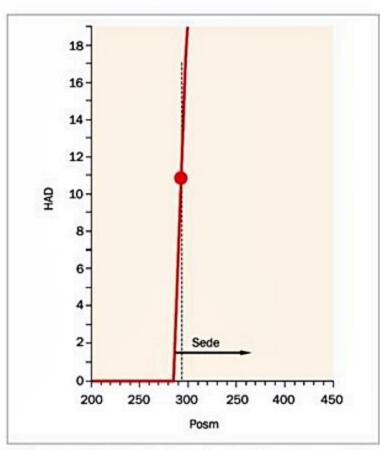
A sede é uma percepção subjetiva, mas consciente, que impele o indivíduo a ingerir água. Essa urgência para ingerir água pode surgir por diversas razões, que incluem hábitos pessoais e culturais, além das causas de origem psicogênica. O fator desencadeante principal da sede é a resposta para a recomposição dos compartimentos corporais causada por uma hipertonicidade do VEC ou em situações de retração desse compartimento. Muitas vezes, essa situação é deflagrada pelo aumento da concentração plasmática de alguns hormônios dipsogênicos (do grego dipsa = sede).

Considerando-se que o organismo todo possui uma quantidade total de solutos de aproximadamente 12.000 mOsm/kg de H₂O e um volume total de água de 42 litros, a osmolalidade plasmática seria de 12.000/42 = 288 mOsm/kg de H₂O. Uma perda de 1 litro, que corresponde a aproximadamente 2% do volume de água corpórea, elevaria a osmolalidade para 293 mOsm/kg de H₂O. Esse aumento de 5 mOsm/kg de H₂O já é suficiente para deflagrar a sensação de sede, pois o limiar da sede se encontra por volta de 290 mOsm/L (Figura 1)².

Regulação da sede

Fator osmótico

O maior estímulo para desencadear a sensação de sede é o aumento da osmolalidade do plasma (Figura 2). Como dito acima, pequenos aumentos de 1 a 2% na pressão osmótica do plasma são capazes de desencadear o estímulo da sede nos mamíferos. A infusão de uma solução concentrada de solutos impermeantes, que não passam rapidamente pelas membranas celulares, como o NaCl ou a sacarose, estimula a ingestão de água, enquanto a in-



■ Figura 1. O limiar da sede é cerca de 1 a 2 mOsm maior que o limiar da secreção do HAD.

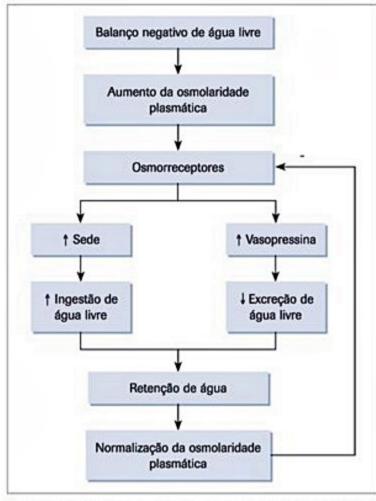


Figura 2. Esquema do balanço de água. Balanço negativo induz à aquisição de água pelo corpo e balanço positivo provoca perda de água. Os osmorreceptores são acionados nas duas situações.

fusão de solutos permeantes que entram rapidamente na célula, como a ureia e a D-glicose, não estimula a sede. Os solutos impermeantes ocasionam uma desidratação celular que estimula células especiais localizadas no sistema nervoso central (SNC), chamadas de osmorreceptores. Essas células estão localizadas na porção anterior e ventromedial do hipotálamo, mais especificamente na lamina terminalis, e os impulsos gerados nessa região são conduzidos por neurônios especializados para centros corticais superiores nos quais a informação é adequadamente interpretada, tornando consciente a sensação da sede (Figura 2). O limiar para desencadear a sensação de sede ocorre, em valores da pressão osmótica, um pouco acima do limiar para a liberação do hormônio antidiurético (HAD) pelo SNC¹ (Figura 1).

Fator pressovolumétrico

Outro estímulo importante para induzir a sensação de sede, independentemente da osmolalidade plasmática, é a diminuição do VEC (Figura 2). Hemorragia, perda de sódio, sequestros no terceiro espaço ou edemas diminuem o volume sanguíneo efetivo, o volume do fluido intersticial e a pressão arterial. A imediata resposta à hipovolemia é a ativação de componentes dos sistemas endócrino e nervoso autônomo por meio da estimulação do sistema simpático. Essa ativação induz aumento do tônus vascular, da contratilidade e dos batimentos cardíacos, além da atuação renal, promovendo a reabsorção de água e sódio. A ativação do sistema endócrino promove a liberação do hormônio antidiurético, do sistema renina/angiotensina/aldosterona e de outros hormônios, como a noradrenalina/adrenalina, os adrenocorticotróficos e os glicocorticoides, que agirão direta ou indiretamente na retenção de sódio e água. As estruturas responsáveis por esses estímulos são os barorreceptores localizados no leito arterial e no sistema cardiorrespiratório, bem como os receptores viscerais (gástricos, hepático/portal, renais). Entretanto, a ação desses mecanismos compensatórios não é o suficiente para o restabelecimento do volume circulante, sendo necessária a ingestão de água e sal para que se efetue a reposição do volume perdido.

Sistema renina-angiotensina

Outro fator, também muito importante, é a ação dos hormônios do sistema renina-angiotensina. Na década de 1960, foi demonstrado que a angiotensina II e outras substâncias vasoativas teriam uma atividade sobre a lamina terminalis na parede do terceiro ventrículo, aumentando a sensação de sede. Essa ação pode ser um mecanismo coadjuvante da ação da angiotensina II, quando estimulada pela hipovolemia e pela queda da pressão arterial. Foi também demonstrado recentemente que a angiotensina 1-7, um derivado da angiotensina I, participa diretamente no controle da reabsorção de água pelo rim³.

Outros fatores

Outros fatores são descritos na regulação da sede. A relaxina e a orexina teriam efeito estimulante, enquanto

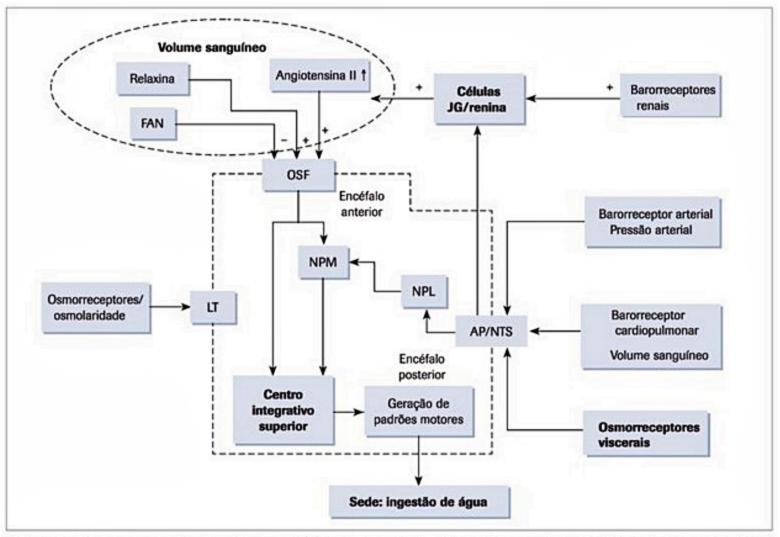


Figura 3. Diagrama mostrando os impulsos neurais e humorais no centro da sede e as vias neuronais que medeiam e integram os sinais para a geração da sensação da sede.

AP/NTS: área postrema/núcleo do trato solitário; FAN: fator atrial natriurético; JG: justaglomerulares; LT: lamina terminalis; NPM: núcleo pré-óptico mediano; NPL: núcleo parabranquial lateral; OSF: órgão subfornical.

Adaptado de McKinley et al.²

o peptídeo atrial natriurético e o peptídeo-1 glucagon-like podem inibir essa sensação.

Distúrbios da sensação da sede

A quantidade de água ingerida normalmente excede a necessidade corporal. Como já foi descrito acima, a ingestão de água é um ato mais associado aos costumes e a dietas do que uma urgência determinada pela sede. Quase sempre a ingestão de água é uma resposta fisiológica à deficiência hídrica, o que ocorre pelas perdas normais diárias, já descritas anteriormente. Mas há também situações patológicas, como nos casos das diarreias, dos vômitos, do diabete melito e insípido com grande perda de líquidos. No entanto, existem outros estados patológicos que induzem o indivíduo a sentir um excesso ou uma relativa ausência da sensação de sede, sem estarem diretamente subordinados aos estímulos fisiológicos.

Polidipsia

A polidipsia é a sensação excessiva de sede e pode ser decorrente de inúmeras causas:

- Psicogênica: o bebedor compulsivo de água é um achado comum em doentes psicóticos. Não existe uma explicação definida para essa sintomatologia. O excesso de ingestão de líquidos poderá acarretar no desenvolvimento de uma intoxicação hídrica.
- Primária: alguns pacientes apresentam polidipsia na ausência de alterações psicogênicas ou do sistema nervoso central. Nesses casos, a polidipsia é chamada de essencial. Existe a hipótese de ser proveniente de alterações nas integrações dos impulsos osmóticos e não osmóticos.
- Patologias do sistema nervoso central: os pacientes portadores de doenças do SNC localizadas próximas ao hipotálamo, como as que ocorrem nas encefalites, na sarcoidose e nos traumas graves.
- Elevação da angiotensina: os pacientes que apresentam estímulo para a ativação do sistema renina/angiotensina podem apresentar sede excessiva. Por exemplo, os pacientes com tumor de Wilms, os portadores de estenose da artéria renal ou os com insuficiência cardíaca congestiva. Como já foi descrito acima, a angiotensina tem papel dipsogênico importante.
- Drogas: algumas drogas, como a clorpromazina e o grupo dos anticolinérgicos, podem causar polidipsia.

Hipocalemia e hipercalcemia: os pacientes que apresentam essas alterações eletrolíticas são portadores de poliúria devida a alteração na função tubular. Então, esses pacientes apresentam sede por consequência do excesso de diurese.

Hipodipsia

A hipodipsia é a diminuição da sensação de sede, apesar de o organismo estar necessitando de reposição hídrica decorrente de uma desidratação ou de um estado de hipertonicidade. Essa entidade clínica pode ocorrer por conta de:

- Resposta deficiente: casos em que o mecanismo da sede está intacto, mas a sua resposta está anormal. Essa pode ser intrínseca ou extrínseca. Na primeira situação, a resposta deficiente é resultante de uma depressão psíquica ou de uma atividade motora deficiente. Na segunda situação, a hipodipsia ocorre por deficiência da oferta de água.
- Îdade: os idosos possuem diminuição da sensação de sede, levando a ocorrência de casos de desidratação acompanhada, com muita frequência, de hipernatremia.
- Destruição dos osmorreceptores: a destruição dos osmorreceptores ocorre raramente e pode determinar ausência total da sensação de sede, chamada de adipsia, levando a uma hipernatremia grave. Esses casos ocorrem em pacientes com lesões do SNC próximas ao hipotálamo e são de dificil tratamento porque o paciente não responde ao aumento da osmolaridade plasmática.
- Causa psicogênica: pacientes psiquiátricos, em especial os esquizofrênicos, podem apresentar hipodipsia. Nesses casos, a melhora ocorre com o tratamento da doença de base.

Hormônio antidiurético

O hormônio antidiurético (HAD) é um nonapeptídeo sintetizado nas células dos núcleos supraópticos e paraventriculares do hipotálamo. A seguir, pode-se ver a sua conformação estrutural primária:

Após a sua síntese, esses peptídeos são empacotados em grânulos, transportados pelos axônios até os seus terminais para serem estocados ainda na forma de grânulos. Esses terminais nervosos localizam-se no infundíbulo e na pars nervosa, localizados próximos ao centro da sede na neuro-hipófise. A síntese do HAD é feita a partir de um pré-pró-hormônio, que também é estocado em grânulos, formando um complexo proteico com uma proteína chamada neurofisina A ou II. De acordo com as necessidades, uma parte desses grânulos pode ser liberada rapidamente, e a outra parte permanece estocada.

Regulação da secreção do hormônio antidiurético

A liberação do HAD é feita pelos mesmos estímulos que promovem a sensação de sede (i. e., o osmótico e o pressovolumétrico). Uma vez ocorridos esses estímulos, os grânulos abrem-se para o sistema porta-hipofisário e são liberados para a corrente sanguínea por meio de uma exocitose modulada pelo cálcio e ocasionada pelos impulsos elétricos ao longo dos axônios das células dos núcleos supraópticos e para-hipofisários.

Fator osmótico

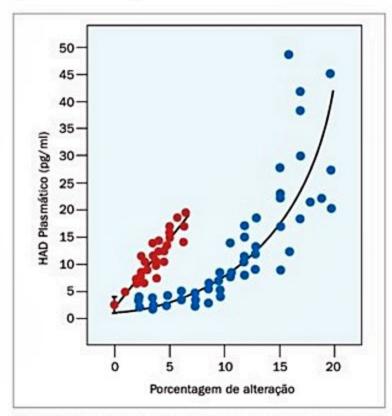
Esse fator é o estímulo mais importante para a liberação do HAD nas condições fisiológicas. As células do núcleo supraóptico e as da região para-hipofisária possuem estruturas capazes de perceber alterações da osmolalidade plasmática e são chamadas de osmorreceptores. Esses sensores são sensíveis a alterações de apenas 1% e estimulados a partir de um valor de osmolalidade, chamado de limiar osmótico ou set point do HAD. Esse limiar varia ligeiramente de pessoa para pessoa e está em torno de 288 mOsm/kg de H₂O e como já foi mencionado é um pouco menor do que o limiar da sede (± 293 mOsm/kg de H₂O). Para valores acima do set point, a liberação do HAD ocorre praticamente de um modo linear (Figura 1)². No entanto, existem duas diferenças importantes em relação à sede:

- A sede é totalmente suprimida quando a osmolalidade plasmática está normal, enquanto o HAD tem a sua secreção diminuída e só será suprimida quando a osmolalidade plasmática estiver abaixo do normal (288 mOsm/kg de H₂O).
- 2. Diferentemente da sede, cujo limiar é um pouco acima de 290 mOsm/kg de H₂O, a secreção do HAD varia continuamente com a osmolaridade plasmática sempre quando esta ultrapassar 288 mOsm/kg de H₂O.

Dessa maneira, mesmo uma alteração pequena da osmolalidade plasmática, de 1 mOsm/kg de H₂O ou menos, é capaz de induzir variação na secreção do HAD. Deve--se ressaltar que, de maneira similar ao que ocorre com o estímulo da sede, esses osmorreceptores só são sensíveis aos solutos impermeantes (i. e., aos solutos que demoram para entrar na célula). Assim, os aumentos da osmolalidade plasmática causados pelos solutos orgânicos como a glicose e a ureia não estimulam os osmorreceptores.

Fator não osmótico

Os estímulos não osmóticos são deflagrados quando ocorre diminuição do volume plasmático ou diminuição da pressão arterial. A liberação do HAD também é feita de modo exponencial (Figura 4) e é independente do estímulo osmótico. As estruturas que são estimuladas pela queda da volemia são os barorreceptores. Eles estão localizados nas mesmas regiões que os osmorreceptores e também no seio carotídeo, no arco aórtico, no ventrículo esquerdo e nas veias pulmonares. Comparando-se a resposta do osmorreceptor ao estímulo osmótico com a resposta do



■ Figura 4 Liberação do hormônio antidiurético (HAD) em resposta ao aumento da osmolaridade plasmática na ausência de alterações da volemia (pontos vermelhos) e pela diminuição do volume intravascular na ausência de alterações da osmolaridade (pontos azuis). As variações de porcentagem, expressas na abscissa, referem-se ao aumento da osmolaridade plasmática e à diminuição da volemia intravascular. Adaptado de Dunn FL et al. J Clin Invest 1973;52:3212.

barorreceptor a um estímulo pressovolumétrico, podemos ver na Figura 4 que este último tem uma menor eficiência, sendo necessária uma queda de 6 a 8% do volume sanguíneo para haver uma resposta na secreção do HAD. Além dos pressovolumétricos, outros estímulos também podem desencadear a secreção do HAD. Entre os mais relevantes estão a náusea, a hipoglicemia aguda, o estresse emocional, a hipóxia, a hipercapnia e o efeito de algumas substâncias humorais, como a angiotensina, a acetilcolina, o isoproterenol, a morfina, a nicotina e a adrenalina. Por outro lado, algumas drogas são conhecidas por inibirem a liberação do HAD, como a noradrenalina, o haloperidol, o álcool e os glicocorticoides.

Ação do hormônio antidiurético

Uma vez liberado o HAD na corrente sanguínea, a sua atividade ocorrerá em vários segmentos do organismo. Ele participa na regulação da pressão arterial, na hemostasia, na função pituitária, na comunicação célula-célula do sistema nervoso central, na regulação da sua própria secreção no hipotálamo, no comportamento e na memória. No rim, o HAD também atua de várias formas:

- Altera o coeficiente da permeabilidade hidráulica glomerular (kf) sem alterar a filtração glomerular.
 - Participa do crescimento das células mesangiais.
- Aumenta a capacidade de concentrar a urina por ação estimulatória do cotransportador Na⁺-K⁺-2Cl⁻ presente nas

células da porção espessa ascendente da alça de Henle e na permeabilidade à água nas células do ducto coletor.

- Modula a acidificação urinária por conta da ação no trocador Na⁺-H⁺ luminal.
- Aumenta a reabsorção dos íons divalentes, como o cálcio e o magnésio.

No entanto, a ação mais importante do HAD ocorre nas células principais dos ductos coletores corticais e medulares externos, aumentando a permeabilidade à água e à ureia. Para essa ação, o HAD atua interagindo com os receptores específicos localizados na membrana basal das células desses segmentos do néfron. Existem dois tipos de receptores, que são denominados de V₁ e V₂. O receptor V₁ tem como segundo mensageiro o cálcio, e são descritos dois subtipos, o V_{1A} e o V_{1B}. O receptor V_{1A} localizase nas células da musculatura lisa dos vasos e nas do miocárdio. A ativação do V_{1A} resulta na vasoconstrição, no aumento da pós-carga e na hipertrofia cardíaca. O receptor V_{1B} localiza-se na hipófise anterior e é o mediador da liberação do hormônio adrenocorticotropina.

O receptor V₂ tem como segundo mensageiro o AMP cíclico e é o responsável pelo aumento das permeabilidades à água e à ureia no ducto coletor. Após a ligação do HAD ao receptor, a proteína G é clivada e vai estimular uma enzima chamada adenilciclase, que tem a função de transformar o ATP em AMP cíclico. O AMPc, por sua vez, vai estimular a proteínoquinase A tornando-a ativa. Esta vai fosforilar estruturas contidas nas paredes de vesículas no citoplasma, que são canais de água, chamadas de aquaporinas. Em seguida, através de um mecanismo complexo envolvendo os microtúbulos, os microfilamentos e outras proteínas, estas vesículas, já com as aquaporinas fosforiladas na sua superfície, se aderem à parte interna da membrana celular e, por um processo de exocitose, exterioriza os canais de água para a luz tubular, aumentando assim a permeabilidade à água neste segmento do néfron. Por estímulo desse mesmo receptor, o HAD também insere na membrana luminal os canais de ureia nas células do ducto coletor em sua porção papilar. O aumento da permeabilidade à ureia nesse segmento é fundamental para que a concentração urinária atinja o seu máximo.

No organismo já foram identificadas treze isoformas de aquaporinas (0-12), e nas células principais do ducto coletor a aquaporina estimulada pelo HAD é a aquaporina 2. Na membrana basal, existem também as aquaporinas 3 e 4, que são os canais pelos quais a água sai da célula. Elas são constitucionais e não dependem do HAD.

O HAD também estimula a síntese da prostaglandina E2, que por sua vez é um inibidor da ação da adenilciclase, formando uma alça de *feedback* negativo.

A reabsorção e a excreção da água são realizadas pelo processo conhecido como mecanismo de concentração e diluição da urina. Nesse mecanismo, são eliminados aproximadamente 1% dos 170 litros de fluido filtrado pelos glomérulos por dia (i. e., 1,5 L). No túbulo proximal, 67% da água é reabsorvida passivamente junto ao NaCl, portanto a reabsorção é isotônica. Cerca de 10% da água filtrada é reabsorvida na porção reta (pars recta), sendo também a

reabsorção do tipo isotônica. No ramo descendente da alça de Henle, ocorre a reabsorção de 10 a 15% de água livre de solutos. Nos ductos coletores, sob a ação do HAD, o restante da água é parcialmente reabsorvido.

Alterações da secreção e da ação do hormônio antidiurético

Excesso de secreção do HAD

A secreção do HAD é considerada excessiva ou inapropriada quando acontece na ausência de estímulo, tanto osmótico quanto hemodinâmico. Essa situação clínica é conhecida como síndrome da secreção inapropriada do HAD (SIADH). Nesse caso, uma grande reabsorção de água ocorre no rim, trazendo como consequência uma diluição do plasma com uma diminuição da sua osmolalidade e levando a uma hiponatremia. Essa produção ectópica ou não do HAD pode ser considerada praticamente decorrente de quatro grupos de doenças:

- Afecções do SNC, como tumores, traumas, hemorragias, infecções que causam lesões da neuro-hipófise, bem como do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.
- Afecções pulmonares não neoplásicas, como tuberculose, aspergilose, pneumonias e bronquiectasias.
- Neoplasias, que são as causas mais prevalentes (cerca de 60 a 80%), principalmente as do pulmão.
- 4. Secreção induzida por drogas, diversos agentes farmacológicos podem estimular o hipotálamo a produzir o HAD (não como uma secreção ectópica). Entre essas drogas, temos o álcool, a acetilcolina, a nicotina, a morfina, a histamina, a epinefrina, o isoproterenol, a vincristina, agentes anestésicos e barbituratos, ecstasy e várias outras.

Diminuição da secreção e da ação do HAD

Nessas condições, as doenças que ocorrem são chamadas de diabete insípido central ou nefrogênico. No diabete insípido central ocorre ausência ou diminuição da secreção do HAD, mesmo na presença dos estímulos osmóticos ou hemodinâmicos. Entre as várias causas, podemos citar: defeitos genéticos e familiares, idiopática (54%), póscirúrgica, traumática e tumores cerebrais, bem como também sob a ação de várias drogas. Em razão da ausência do HAD, uma grande quantidade de água deixa de ser reabsorvida nos ductos coletores, causando poliúria acompanhada de uma grande ingestão de água (polidipsia).

Nos casos de diabete insípido nefrogênico, existe a secreção do HAD diante dos estímulos osmóticos e pressovolumétricos, mas as células dos ductos coletores não respondem à sua ação. Esse defeito decorre de duas causas principais:

- Defeitos genéticos ou na formação do receptor V₂
 do HAD ou na formação da aquaporina.
- Defeitos adquiridos ocasionados por patologias nefrológicas ou não.

As causas mais comuns devem-se às doenças obstrutivas das vias urinárias, à injúria renal aguda e crônica, à amiloidose, ao mieloma múltiplo, à leptospirose, à hipocalemia, à hipocalcemia e ao uso de drogas como o lítio, a anfotericina B, a gentamicina, a ciclosporina e várias outras.

O balanço de água no organismo é mantido pelo equilíbrio entre a quantidade de água perdida e a quantidade de água adquirida pelo corpo. A quantidade de água perdida é representada pelas perdas ditas insensíveis, como sudorese, perspiração, fezes e pelo rim (quanto à quantidade de água excretada obrigatoriamente por esse órgão). A quantidade de água excretada pelo rim de modo controlado é determinada pela ação do HAD diante dos estímulos osmóticos e volume/pressóricos. A quantidade de água adquirida ou o balanço positivo ocorre por três mecanismos:

- Ingestão de água (sede).
- Água contida nos alimentos.
- 3. Água produzida pelo metabolismo energético.

Alterações clínicas do metabolismo da água e do sódio

Hiponatremias

A hiponatremia é diagnosticada quando a concentração do sódio no plasma é inferior a 135 mEq/L. Como o sódio é o principal íon do espaço extracelular, a hiponatremia está associada à hipo-osmolalidade. Entretanto, em certas situações clínicas, como no mieloma múltiplo e nas dislipidemias graves, a hiponatremia não é verdadeira e, por isso, recebe o nome de pseudo-hiponatremia, como já referido.

A hiponatremia ocorre em 15 a 30% dos pacientes hospitalizados. Em pacientes com insuficiência cardíaca, esse distúrbio está associado a maior mortalidade. Nos pacientes com cirrose hepática, a hiponatremia é o principal fator preditor de encefalopatia hepática, síndrome hepatorrenal e morte⁵.

Nas hiponatremias associadas à hipóxia, o risco de morte aumenta. Nessas situações, o edema cerebral se agrava, impedindo a adaptação cerebral com diminuição da perfusão cerebral. Nessas situações clínicas, a prioridade é a correção imediata da hipóxia, incluindo a entubação orotraqueal para a imediata instalação da ventilação mecânica^{6,7}.

Em pacientes idosos com hiponatremia, ocorre um maior risco de quedas e fraturas ósseas, além do que a hiponatremia crônica causa redução da massa óssea. É importante avaliar a densitometria óssea em todos os pacientes com hiponatremia crônica. Estudo recente demonstrou que o hormônio antidiurético atua na remodelação óssea. Seus receptores estão expressos nos osteoclastos e osteoblastos. O hormônio antidiurético suprime a formação óssea e estimula a reabsorção do tecido ósseo^{8,9}. Nas situações de hiponatremia dita verdadeira, a osmolalidade plasmática é reduzida. Nesses casos, a avaliação do volume extracelular auxilia no raciocínio clínico para uma indicação precisa do tratamento. Portanto, as hiponatremias podem ser classificadas de acordo com a volemia:

- Hiponatremia hipovolêmica.
- Hiponatremia euvolêmica.
- Hiponatremia hipervolêmica.

Hiponatremia hipovolêmica

As hiponatremias que ocorrem em situações de hipovolemia são as decorrentes das perdas de água e sódio, mas com deficit maior de sódio do que de água. Essas perdas podem ser decorrentes de causas renais ou extrarrenais. Nas situações em que a causa é de origem renal, o sódio urinário é alto ($U_{Na} > 20~\text{mEq/L}$) em razão da incapacidade tubular de reabsorver o sódio. Nos casos em que as perdas hidroeletrolíticas são de origem extrarrenal, o sódio urinário é baixo ($U_{Na} < 20~\text{mEq/L}$) por causa da resposta renal à hipovolemia.

Os pacientes portadores de doenças túbulo-intersticiais geralmente apresentam hiponatremia acompanhada de sinais e sintomas sugestivos de hipovolemia decorrente da incapacidade do túbulo renal de reabsorver o sódio do fluido tubular. Por essa razão, as doenças túbulo-intersticiais também são denominadas nefropatias perdedoras de sal.

O uso não controlado de diuréticos, a deficiência de mineralocorticoides e as situações em que a diurese osmótica está presente são as condições clínicas mais frequentes do diagnóstico de hiponatremia hipovolêmica de causa renal.

Outra condição clínica importante e às vezes de difícil diagnóstico é a síndrome cerebral perdedora de sal. Os pacientes portadores de lesão no sistema nervoso central, em especial nas situações de hemorragia, podem apresentar elevação da excreção urinária de sódio. Acredita-se que, nessas situações, o cérebro libera agonista, que tem ação inibitória na reabsorção tubular de sódio. Vários agonistas já foram descritos como responsáveis por essa ação, sendo o de maior destaque uma substância semelhante à digoxina. A síndrome cerebral perdedora de sal é, muitas vezes, de difícil diagnóstico, porque o diagnóstico diferencial se faz com a síndrome inapropriada do hormônio antidiurético, que será descrita no item das hiponatremias euvolêmicas A síndrome cerebral perdedora de sal ocorre em apenas 3,7% dos pacientes neurocirúrgicos e em 2,7% associada à secreção inapropriada de hormônio antidiurético, o que caracteriza uma incidência muito baixa dessa síndrome5.

As hiponatremias hipovolêmicas de causa extrarrenal são diagnosticadas quando há perdas de sal e água por outras vias além do rim: sistema digestivo, retenção no chamado terceiro espaço e suor. Os vômitos e as diarreias são as condições clínicas mais frequentes em que se observam perdas hidroeletrolíticas pelo sistema digestivo. As queimaduras, os traumas e as pancreatites são os principais exemplos da hiponatremia hipovolêmica decorrente da retenção de fluidos no terceiro espaço.

Como em todos os casos clínicos, a primeira medida terapêutica é sempre tratar a causa que originou o distúrbio. No caso das hiponatremias hipovolêmicas, é preciso também repor as perdas hidroeletrolíticas por meio da expansão com soro fisiológico, composto por solução salina isotônica (i. e., 9 g de cloreto de sódio para cada 1 L de água, o que resulta em 150 mEq/L de Na+). Nas situações clínicas crônicas, como as que ocorrem nas doenças túbulo-intersticiais, a reposição de sal por meio da suplementação dietética é recomendada. Caso ocorra também acidemia metabólica por perda de bicarbonato pelo sistema renal ou pelo sistema digestivo, sua reposição via oral também deve ser feita.

Hiponatremia euvolêmica

As hiponatremias euvolêmicas ocorrem quando há reabsorção excessiva de água por causa da incapacidade renal de diluir a urina. Nessa situação clínica, os pacientes não apresentam edema porque o balanço do sódio é mantido. As hiponatremias euvolêmicas também recebem o nome de hiponatremia dilucional. Essa denominação facilita a compreensão do mecanismo envolvido para deflagrar a hiponatremia. Como diz o nome, o Na⁺ plasmático está reduzido por causa do excesso de água não eliminado pelos rins. Entretanto, apresentam aumento imediato da natriurese quando recebem solução isotônica de NaCl (soro fisiológico).

As hiponatremias euvolêmicas geralmente são causadas por uma produção excessiva do HAD associada a ingestão aumentada de água ou a administração inadvertida de soluções hipotônicas. A situação clínica mais frequente em que a produção do HAD está elevada é no estresse cirúrgico. O HAD eleva-se na indução anestésica e mantém-se elevado por todo o ato cirúrgico. Portanto, as reposições volêmicas no intra e no pós-operatório não devem ser realizadas com soluções hipotônicas.

A síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIHAD) é outro exemplo em que a hiponatremia euvolêmica é frequentemente diagnosticada. A produção em excesso do HAD, como já foi explicado, pode ocorrer em distúrbios do sistema nervoso central (encefalites, meningites e tumores), por células neoplásicas (câncer de pulmão) e também nas situações em que o paciente estiver sob ventilação mecânica. Nesse último exemplo é causada pressão positiva intratorácica que, por sua vez, diminui o retorno venoso, deflagrando, então, a secreção do HAD via barorreceptor^{5,10}.

A hiponatremia pode ser por conta do hipotireoidismo, embora seja um evento raro. No hipotireoidismo, a diminuição da excreção de água se deve a uma queda da perfusão renal e da filtração glomerular decorrente da diminuição do débito cardíaco e da diminuição da volemia arterial efetiva, a qual estimula a produção de HAD⁵.

A deficiência de glicocorticoide isolada se deve à doença hipofisária com menor secreção de ACTH e está associada a níveis elevados de HAD⁵.

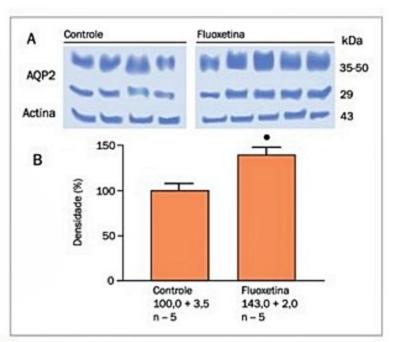
A hiponatremia euvolêmica também pode ser desencadeada nas situações em que não houve aumento do HAD no plasma. Diversos medicamentos podem aumentar a permeabilidade à água no ducto coletor como os tiazídicos, a clorpropamida, o haloperidol e as anfetaminas.

A hiponatremia decorrente do uso de diuréticos ocorre em 73% dos pacientes tratados apenas com tiazídicos, em 20% dos que receberam tiazídico associado a um diurético anticaliurético. Apenas 8% dos casos ocorrem em pacientes que tomam furosemida, estes últimos são pacientes com insuficiência cardíaca, o que sugere que a doença é a causa do distúrbio, e não o diurético⁵. Os tiazídicos aumentam a inserção de canais de água, aquaporinas 2, no túbulo coletor, independentemente do HAD^{11,12}. Uma situação clínica comum de hiponatremia é o uso de tiazídicos em pacientes idosos.

As drogas que inibem a recaptação da serotonina podem causar hiponatremia pela inserção de aquaporinas. Recentemente, esse efeito foi demonstrado com a fluoxetina (Figura 5). A sibutramina, um desses medicamentos, usada como anorexígeno, também pode causar hiponatermia por esse mecanismo^{13,14}. A carbamazepina, muito utilizada em pacientes neurológicos, também insere aquaporina 2 nas células do túbulo coletor, podendo causar hiponatremia¹⁵.

A hiponatremia pode ser induzida por exercícios. As perdas por sudorese causadas por exercícios físicos, particularmente em dias quentes, levam a um aumento da concentração plasmática de sódio; entretanto, a ingestão excessiva de água para prevenir a perda desse soluto, sem reposição de sódio, como tem sido descrito em maratonistas, pode levar à hiponatremia grave com risco de morte^{5,16}. Os principais fatores de risco de hiponatremia induzida por exercícios são: sexo feminino, duração do exercício por mais de 4 horas, hiper-hidratação antes do exercício, ingestão de água maior que 1,5 L por hora durante o exercício, muito calor ou frio. Para prevenção, recomenda-se ingerir água de acordo com a sensação de sede, máximo de 400 a 800 mL/hora, lembrar que os "isotônicos" (na verdade são hipotônicos) são semelhantes à água pura na indução da hiponatremia por exercício5.

Uma causa de hiponatremia muito estudada recentemente é a induzida pelo ecstasy. A ingestão de ecstasy aumenta a temperatura corpórea, causando perda de água; entretanto, essa substância induz secreção inapropriada de hormônio antidiurético e aumento da sensação de



■ Figura 5. Expressão de aquaporina 2 em ductos coletores medulares internos de ratos não incubados com fluoxetina (controle) e incubados com a droga (fluoxetina). A fluoxetina aumenta a expressão de aquaporina 2 nos túbulos.

Adaptado de Dunn FL et al. J Clin Invest 1973;52:3212.

sede, e esses estímulos são maiores do que a resposta fisiológica à perda de água. Esses últimos mecanismos são responsáveis pela hiponatremia induzida por essa droga e eventual morte cerebral¹⁷. Estudo recente mostrou que o *ecstasy* também aumenta a expressão de aquaporina 2 no túbulo coletor¹⁸.

As hiponatremias euvolêmicas devem ser rapidamente tratadas se forem agudas (i.e., se a instalação do quadro ocorrer em um período inferior a 48 horas). Um aumento de 4 a 6 mMol/L do sódio plasmático é suficiente para reverter a maioria dos casos de hiponatremia aguda. Em pacientes com hiponatremia por exercício aguda sugere-se a administração de 100 mL de NaCl a 3% em 10 minutos para aliviar sintomas graves, podendo ser repetida. Quando os sintomas são leves a moderados, deve-se infundir NaCl 3% de 0,5 a 2 mL/kg/hora. A avaliação do Na⁺ plasmático deve ser realizada durante a infusão para se evitar a mielinólise. Essa complicação é irreversível e desencadeada quando a hiponatremia é rapidamente corrigida. Não se sabe ainda o porquê, mas o risco da mielinólise aumenta quando os valores do Na+ plasmático atingem a faixa de 125 a 135 mEq/L. Portanto, ao se calcular o deficit de Na+ (vide fórmula a seguir), aconselha-se considerar como o Na+ desejado o valor de 125 mEq/L. A destruição da mielina pode ocorrer em qualquer local do sistema nervoso central, mas é muito frequente ocorrer na ponte. Por isso, muitas vezes é usado o termo mielinólise pontina5.

Como já foi mencionado, a correção de hiponatremia aguda requer a verificação sistemática e periódica da concentração do Na⁺ plasmático. Dessa maneira, a prescrição é vigiada de maneira a impedir que a correção da hiponatremia evolua para a hipernatremia.

O risco de edema cerebral agudo é maior no pós-operatório de pacientes do sexo feminino no período menstrual, em mulheres idosas sob tratamento com tiazídicos, em crianças, em pacientes psiquiátricos que realizam ingestão excessiva de água e nos pacientes com hipóxia. O risco da desmielinização é maior nos pacientes alcoólatras, nos desnutridos, nos hipocalêmicos, nos queimados e, novamente, nas mulheres idosas sob tratamento com tiazídicos.

A infusão de soro fisiológico agrava as hiponatremias euvolêmicas. Portanto, a observação da diminuição dos valores do Na⁺ plasmático após tentativa de correção com soluções salinas isotônicas reforça o diagnóstico de hiponatremia euvolêmica. Assim, por exemplo, um paciente com hiponatremia euvolêmica que tenha uma osmolalidade urinária de 600 mOsm/kg de H₂O ao receber uma infusão de 1 L de soro fisiológico (300 mOsm/kg de H₂O) aumenta rapidamente a excreção urinária de sódio em virtude da expansão do volume extracelular. Apenas 500 mL de diurese são suficientes para excretar os 300 mOsm/kg de H₂O recebidos, e essa natriurese é imediata, fazendo que 500 mL de água sejam retidos pelo organismo, o que dilui ainda mais o sódio plasmático, aumentando o grau de hiponatremia.

Para os pacientes portadores de hiponatremia euvolêmica crônica, a administração da solução de NaCl a 3% só é recomendada nos casos sintomáticos. Os sintomas consistem em náuseas, vômitos, tontura, confusão mental, fraqueza, rebaixamento do nível de consciência e coma. Inicialmente, a reposição deve ser feita para que o Na† plasmático eleve-se no máximo em 10 mEq/L. Após esse procedimento, a correção deve ser programada para elevações de 15 mEq/L a cada 24 horas.

Para as hiponatremias euvolêmicas crônicas assintomáticas, o tratamento deve ser de restrição hídrica associada à furosemida. Pode-se também utilizar a dimetilclortetraciclina, pois esse antibiótico inibe a ação do HAD no túbulo coletor.

Recentemente, estão sendo realizados estudos clínicos com o uso de aquaréticos, que são drogas que inibem
diretamente o receptor V2 do HAD. Um desses agentes,
a conivaptana, foi aprovado nos Estados Unidos para uso
endovenoso por 4 dias para tratamento de hiponatremia
euvolêmica e hipervolêmica em hospitais, particularmente em pacientes com insuficiência cardíaca. A conivaptana é um antagonista dos receptores V1 e V2 do HAD. Seu
efeito como antagonista V1 é benéfico na insuficiência
cardíaca, pois diminui a pós-carga ao coração, reduz a vasoconstrição coronariana e diminui a proliferação do miócito. Já em pacientes cirróticos, esse antagonista não pode
ser usado, pois seu efeito sobre o receptor V1 aumenta o
fluxo esplâncnico, aumentando a hipertensão portal e podendo levar ao rompimento das varizes do esôfago⁵.

O tolvaptan, um antagonista V2 usado por via oral, foi efetiva, aumentando a concentração de sódio plasmático de pacientes com hiponatremia euvolêmica e hipervolêmica, melhorando o estado mental desses pacientes durante o uso por 30 dias⁵.

Mais estudos são necessários para a liberação dos aquaréticos como agentes terapêuticos.

Hiponatremia hipervolêmica

A hiponatremia hipervolêmica também pode ser denominada hiponatremia dilucional porque a incapacidade de eliminar água também é a causa do distúrbio. Porém, a retenção hídrica não é isolada como ocorre nas hiponatremias euvolêmicas, já descritas. Na hiponatremia hipervolêmica, a retenção da água é concomitante com a do sódio, mas o ganho hídrico é sempre superior ao iônico. Em razão da retenção salina, a presença do edema caracteriza o estado hipervolêmico dos pacientes. Assim, os pacientes cardiopatas, cirróticos, nefróticos e com insuficiência renal são aqueles em que a hiponatremia hipervolêmica pode ser diagnosticada.

Nos casos de insuficiência cardíaca, cirrose e em algumas situações de síndrome nefrótica, a hiponatremia desenvolve-se por causa da elevação do HAD no plasma. Nesses casos, a informação recebida pelos barorreceptores e pelos receptores de volume é para que liberem o HAD, porque os pacientes apresentam diminuição da volemia arterial efetiva. Assim, a presença do HAD impede a diluição urinária (i.e., desaparece a capacidade renal de eliminar água). Além disso, nos casos de insuficiência cardíaca e na cirrose hepática, a reabsorção de sódio pelo tú-

bulo proximal é aumentada. Portanto, há um menor aporte de sódio aos segmentos diluidores, reduzindo-se ainda mais a capacidade dos rins de diluir a urina. Para pacientes com esse tipo de problema, a concentração do sódio na urina é menor que 20 mEq/L. Como já citado, a primeira medida terapêutica é sempre tratar a causa que originou o distúrbio. Por exemplo, a administração de medicamentos é necessária para pacientes com insuficiência cardíaca. Além disso, aconselha-se a restrição hídrica (ingestão de água inferior a 500 mL/dia) e a administração de diuréticos de alça (furosemida) e do inibidor da enzima de conversão. O uso do captopril e similares anula o hiperaldosteronismo secundário, geralmente presente. O uso de tiazídicos é contraindicado, porque essa droga aumenta a permeabilidade à água no ducto coletor.

Os pacientes portadores de insuficiência renal também são incapazes de eliminar água por causa da redução da filtração glomerular. Apesar da supressão do HAD, os pacientes com insuficiência renal apresentam forte tendência a ter balanço hídrico positivo. Entretanto, esses pacientes geralmente não desenvolvem edema porque conseguem eliminar grandes quantidades de sódio (U Na > 20 mEq/L). O tratamento da hiponatremia nesses pacientes também inclui a restrição hídrica e a administração de diuréticos de alça (furosemida). Em muitos casos em que há insuficiência renal, a opção é o tratamento dialítico.

Hipernatremias

As hipernatremias são diagnosticadas quando a concentração de sódio no plasma é superior a 145 mEq/L. Como já dito, o sódio é o principal íon do extracelular, e, portanto, as hipernatremias representam os estados da hiperosmolaridade. As hipernatremias também podem ser classificadas de acordo com a volemia:

- Hipernatremia hipovolêmica.
- 2. Hipernatremia euvolêmica.
- 3. Hipernatremia hipervolêmica.

Hipernatremia hipovolêmica

As hipernatremias hipovolêmicas são as decorrentes das perdas de água e sódio, e as perdas hídricas são maiores que as de eletrólitos. Essas perdas podem ter causas renais (diurese osmótica, pós-obstrução, doença túbulo-intersticial) e extrarrenais (queimadura, diarreia, fístulas no sistema digestivo).

A hipernatremia pode ser devida à poliúria por diurese osmótica de solutos (Uosm > 300 mOsm/kg de H₂O). Um desses solutos é a glicose, cujo aumento da excreção urinária pode ser devido à sobrecarga exógena de glicose, diabete melito ou glicosúria renal. Outra causa é a excreção urinária aumentada de ureia devida à sobrecarga proteica ou de aminoácidos, hipercatabolismo, pós-rabdomiólise, reabsorção de hematoma ou sangramento digestivo. A infusão de manitol também pode levar à hipernatremia por esse mecanismo⁵.

A condição clínica mais frequente de hipernatremia hipovolêmica é a que se manifesta nos pacientes portadores de diabete melito do tipo 2 descompensado. Por causa da hiperglicemia, esses pacientes apresentam intensa diurese osmótica com perdas hídricas superiores à dos eletrólitos. O tratamento consiste na administração de insulina e na reposição rápida da volemia por meio da expansão do volume extracelular com solução salina isotônica. Uma vez que são os parâmetros hemodinâmicos recuperados, a reposição hidroeletrolítica deve ser criteriosa, por meio da infusão de soluções parenterais hipotônicas e de água por gavagem (75 a 100 mL/h). Não é prudente diluir soro fisiológico em água destilada por causa dos riscos da hemólise e da possibilidade de uma redução rápida da hipertonicidade. Aconselha-se, então, diluir soro fisiológico em soro glicosado a 5%. A quantidade de glicose desse soro não é suficiente para a piora ou o agravamento de uma eventual hiperglicemia presente. A diluição inicial pode ser feita na base de 4:1 (glicosado:fisiológico), e, à medida que o sódio plasmático retorna à normalidade, as proporções se alteram até a diluição 1:1. A via parenteral destina-se à reposição lenta dos eletrólitos que foram perdidos. Entretanto, a principal via para a correção do deficit da água é o tubo digestivo. Recomenda-se, então, a prescrição de água por gavagem gota a gota na velocidade de 100 mL/h. À medida que a hipernatremia é corrigida, a velocidade da infusão da água por gavagem se modifica sucessivamente, passando para 75 ou 50 mL/hora até a sua suspensão.

Como as hipernatremias hipovolêmicas geralmente são crônicas, a correção desse distúrbio não deve ser feita em menos de 48 horas. Aconselha-se monitorar a concentração plasmática de sódio a cada 4 horas e normalizar o Na plasmático, o que deve ocorrer em velocidade não superior a 1 mEq/L/hora.

Hipernatremia euvolêmica

As hipernatremias euvolêmicas ocorrem quando há uma diminuição da quantidade de água no organismo. Esse distúrbio pode acontecer em duas situações:

- Em indivíduos que não ingerem água por alterações no centro da sede (hipodpsia ou adipsia), como no caso dos idosos.
- Nos indivíduos que não secretam o HAD (diabete insípido central) ou naqueles em que o túbulo renal não responde ao HAD (diabete insípido nefrogênico).

Diversas são as causas para o desenvolvimento do diabete insípido nefrogênico. Por exemplo, na insuficiência renal crônica, a alteração da concentração urinária é multifatorial, sendo observadas desde modificações orgânicas até resistência do ducto coletor à ação do HAD e diminuição da expressão das aquaporinas. O diabete insípido nefrogênico também pode ocorrer em pacientes cuja estrutura renal sofreu alterações morfológicas, como no caso das doenças túbulo-intersticiais, incluindo a nefropatia por abuso de analgésicos e a anemia falciforme. Além dessas causas de alterações morfológicas, situações de hipocalemia grave, hipercalcemia, tratamento psiquiátrico com lítio e desnutrição proteica podem desencadear o diabete insípido nefrogênico.

O lítio é uma substância muito utilizada para tratamento de distúrbio bipolar. É transportado para o interior das células do túbulo coletor pelo canal luminal de sódio (ENaC). No citoplasma, o lítio inibe uma enzima, a glicogênio-sintasequinase isoforma 3β (GSK3β), a qual reduz a produção de AMP cíclico, diminuindo a inserção de aquaporina 2, com consequente poliúria e hipernatremia¹⁹.

Tratamento da hipernatremia euvolêmica

O tratamento dos pacientes com hipernatremia decorrente da hipodipsia é a administração de água via oral. Essa também pode ser feita pela infusão contínua por gavagem na velocidade de 75 a 100 mL/h.

No caso dos pacientes portadores do diabete insípido central, a administração do HAD é fundamental para o tratamento. Para esses indivíduos, a correção do deficit de água também deve ser feita preferencialmente via oral. O diabete insípido central deve ser tratado com o DDA-VP (desmopressina), um análogo do HAD. Pode ser administrado por *spray* nasal na dose de 10 a 20 mcg (0,1 a 0,2 mL) de 1 a 2 vezes por dia. O DDAVP existe na forma de comprimidos de 0,1 a 0,2 mg; iniciar com meio comprimido de 0,1 mg ao deitar. Nem todos os pacientes têm uma resposta adequada ao DDAVP por via oral, deve-se sempre dar preferência ao uso nasal.

Com o uso desse medicamento, deve-se evitar a ingestão excessiva de água, que pode produzir hiponatremia grave. Em pacientes internados em unidade de terapia intensiva, o uso do DDAVP implica redução considerável das soluções endovenosas por ele recebidas.

Para os pacientes portadores de diabete insípido nefrogênico, a administração de medicamentos que aumentam a permeabilidade à água no ducto coletor pode ser útil. Os tiazídicos representam uma boa opção nesses casos, mas recomenda-se aumentar a ingestão de sódio na dieta por causa de sua ação natriurética. A função dos tiazídicos é inibir o transporte de NaCl pelas células do túbulo distal, mas recentemente foi também descrita uma outra ação. Essa ocorre nas células do ducto coletor, interagindo na permeabilidade à água nesse segmento. Por isso, essa droga é uma boa opção no tratamento do diabete insípido nefrogênico. Novas perspectivas terapêuticas têm surgido para o tratamento do diabete insípido nefrogênico também do central.

No diabete insípido induzido pelo lítio, um tratamento importante é o uso de amilorida, que bloqueia o canal EnaC, reduzindo a entrada do lítio na célula do túbulo coletor; entretanto, é importante monitorar o potássio sérico dos pacientes porque a menor reabsorção de sódio por esse canal reduz o potencial negativo do lúmen do túbulo coletor, com consequente menor secreção de potássio¹⁹.

Além da via de inserção de aquaporina 2 no túbulo coletor pela estimulação do receptor V2 do HAD, outra via foi descrita: a L-arginina (que gera óxido nítrico), o fator atrial natriurético e o nitroprussiato de sódio ativam a guanilatociclase (GC), a qual aumenta os níveis celulares de guanosina monofosfato (cGMP). A cGMP, por sua vez, ativa uma proteína quinase G, a qual aumenta a

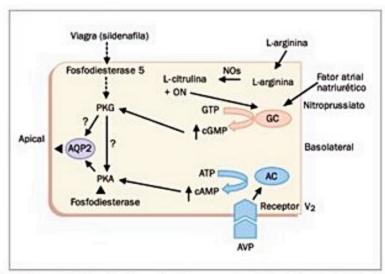
inserção de aquaporina 2 na membrana luminal da célula principal do túbulo coletor. Essa proteína quinase G é metabolizada por uma enzima, a fosfodiesterase 5, a qual limita a sua ação²⁰ (Figura 6).

A sildenafila, mais conhecida pelo nome comercial, Viagra*, inibe a fosfodiesterase 5, fazendo com que a proteína quinase G continue inserindo canais de água na célula. Dessa forma, o Viagra* aumenta a reabsorção de água no túbulo coletor por manter a inserção de aquaporinas via cGMP. Estudos experimentais com diabete insípido induzido por lítio demonstraram que o Viagra* reverte parcialmente a poliúria, constituindo-se em mais uma arma terapêutica para tratamento do diabete insípido central ou nefrogênico²¹.

Cabe, entretanto, ressaltar que o uso de Viagra* com doses excessivas de água pode causar hiponatremia.

Hipernatremia hipervolêmica

As hipernatremias hipervolêmicas ocorrem quando há um ganho excessivo de sódio e água, sendo o ganho eletrolítico maior que o hídrico. As hipernatremias por excesso de sódio só ocorrem quando o rim não consegue excretar a sobrecarga desse íon; é a situação do recémnascido, do idoso e dos pacientes com insuficiência re-



■ Figura 6. Vias de inserção de aquaporina 2 no túbulo coletor. A via clássica se faz pela estimulação do receptor V2 do HAD ativando a adenilciclase (AC) que gera AMP cíclico que ativa a fosfodiesterase A (PKA), a qual faz que se insiram AQP2 na membrana luminal. A segunda via ocorre pela estimulação por L-arginina (por meio da geração de óxido nítrico, ON), pelo fator atrial natriurético e pelo nitroprussiato de sódio, que ativam a guanilatociclase (GC), a qual aumenta os níveis celulares de guanosina monofosfato (cGMP). O cGMP, por sua vez, ativa uma proteína quinase G, a qual aumenta a inserção de aquaporina 2 na membrana luminal da célula do túbulo coletor. A proteína quinase G é metabolizada por uma enzima, a fosfodiesterase 5, o que limita a sua ação. A sildenafila (Viagra®) inibe a fosfodiesterase 5, fazendo com que a proteína quinase G continue inserindo canais de água na célula. Adaptado de Dunn FL et al. J Clin Invest 1973;52:3212.

nal. A administração excessiva de solução salina para pacientes com insuficiência renal, mesmo de grau leve, é, infelizmente, uma causa bastante frequente de hipernatremia. Nesse grupo, incluem-se principalmente as soluções hipertônicas de sódio. Um exemplo frequente é a prescrição do bicarbonato de sódio a 10% para a correção, nem sempre indicada, das acidemias metabólicas. Portanto, na maioria das vezes, a causa da hipernatremia por excesso de sódio é iatrogênica.

O tratamento para as hipernatremias hipervolêmicas é a suspensão imediata da solução hipertônica concomitante à administração de furosemida, mas, em muitas situações, é preferível a indicação do tratamento dialítico.

Referências bibliográficas

- Magaldi AJB, Seguro AC, Zatz R. Mecanismos de concentração e diluição da urina, regulação do balanço de água e distúrbios da tonicidade do meio interno. In: Zatz R. Fisiopatologia Renal, 2.ed. São Paulo: Atheneu; 2011. p.85-111.
- Verbalis JG. Disorders of water balance. In: Brenner BM. Brenner & Rector's The Kidney, 9.ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Company; 2012. p.540-94.
- Magaldi AJ, Cesar KR, de Araujo M, Simões e Silva AC, Santos RA. Angiotensin (1-7) stimulates water transport in rat inner medullary collecting duct: evidence for involvement of vasopressin V2 receptors. Pflugers Arch. 2003;447:223-2230.
- Adrogue HJ, Madias NE. Primary care: hyponatremia. New Engl J of Medicine. 2000;342:1581-9.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenber A, et al. Diagnosis, evaluation and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. Am J Med. 2013;126(10 Suppl 1):S1-42.
- Kokko JP. Symptomatic hyponatremia with hypoxia is a medical emergency. Kidney Int. 2006;69:1291-3.
- Ayus JC, Armstrong D, Arieff AI. Hyponatremia with hypoxia: effects on brain adaptation, perfusion, and histology in rodents. Kidney Int. 2006;69:1319-25.
- Verbalis JG, Barsonoy J, Sugimura Y, et al. Hyponatremia-induced osteoporosis. J Bone Miner Res. 2010 March;25(3):554-63.
- Tamma R, Sun L, Cuscito C, et al. Regulation of bone remodeling by vasopressin explains the bone loss in hyponatremia. Proc Natl Acad Sci. USA. 2013;110:18644-
- Ellison DH, Berl T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. New Engl J Med. 2007;356:2064-72.
- Cesar KR, Magaldi AJ. Thiazide induces water absorption in the inner medullary collecting duct of normal and Brattleboro rats. Am J Physiol. 1999;277:F756-60.
- Magaldi AJ. New insites into the paradoxical effect of thiazides in diabetes insipidus therapy. Nephrol Dial Transplant. 2000;15:1903-5.
- Moyzes ZP, Nakandakari FK, Magaldi AJ. Fluoxetine effect on kidney water reabsorption. Nephrol Dial Transplant. 2008;23:1173-8.
- 14. Magaldi AJ, Seguro AC. A possible mechanism for severe symptomatic hypona-
- tremia during sibutramine therapy. Am J Kidney Dis. 2008;52:1197-8.
 de Bragança AC, Moyses ZP, Magaldi AJ; Carbamazepine can induce kidney water absorption by increasing aquaporin 2 expression. Nephrol Dial Transplant.
- Almond CS, Shin AY, Fortescue EB, Wypij D, Binstadt BA, Duncan CN, et al. Hyponatremia among runners in the Boston marathon. New Engl J of Medicine. 2005;352:1550-6.
- Campbell GA, Rosner MH: The agony of ecstasy: MDMA (3,4-methylenedioxy-methaamphatamine) and the kidney. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:1852-60.
- Bragança AC, Moreau RLM, Seguro AC, Shimizu MHM, de Jesus DA, Magaldi AJ: MDMA (Ecstasy) increases aquaporin 2 expression increases aquaporin 2 expression and reactive oxygen species (ROS) in normal rats. Nephrology Dialysis Transplantation. 2013;28:78-82.
- Grunfeld JP, Rossier Bc. Lithium nephrotoxity revised. Nat rev Nephrol. 2009;5:270 6.
- Bouley R, Pastor-Soler N, Cohen O, McLaughlin M, Breton S, Brown D. Stimulation of AQP2 membrane insertion in renal epithelial cells in vitro and in vivo by the cGMP phosphodiesterase inhibitor sildenafil citrate (Viagra). Am J Physiol Renal Physiol. 2005;288:F1103-2.
- Sanches TR, Volpini RA, Massola Shimizu MH, Bragança AC, Oshiro-Monreal F, Seguro AC, et al. Sildenafil reduces polyuria in rats with lithium-induced NDI. Am J Physiol Renal Physiol. 2012;302:F216-5.

Lúcia da Conceição Andrade

SUMÁRIO

Introdução, 553

Balanço interno de potássio, 553

Transporte de potássio no rim, 554

Túbulo proximal, 554

Porção ascendente espessa da alça de Henle, 554

Túbulo distal, 554

Ducto coletor cortical, 555

Distúrbios do potássio, 556

Distúrbios hereditários com alteração dos níveis séricos

de potássio, 556

Condições com hipocalemia, alcalose metabólica e pressão

arterial sistêmica normal, 556

Condições com hipocalemia, alcalose metabólica e

hipertensão, 558

Condições com hiponatremia, hipercalemia, acidose metabólica

e pressão arterial normal, 558

Condições com hipercalemia, acidose metabólica e hipertensão, 558

Papel do potássio na hipertensão arterial sistêmica, 558

Transportador de potássio no intestino e sensor entérico

de potássio, 558

Manifestações clínicas e tratamento, 559

Agradecimentos, 560

Referências bibliográficas, 560

Introdução

O potássio exerce função fundamental na homeostase das células. Quase todas as células do organismo possuem a Na-K-ATPase, que bombeia sódio para fora e potássio para dentro da célula, gerando um gradiente de potássio através da membrana da célula (K⁺_{intracelular} > K⁺_{extracelular}) que é parcialmente responsável pela diferença de potencial através da membrana, crítica para o funcionamento das células, principalmente de nervos e músculos.

A quantidade total de potássio de uma pessoa em torno de 70 kg é de 3.500 mEq, 98 a 99% reside no compartimento intracelular em uma concentração de 125 mEq/L. A concentração de potássio do extracelular gira em torno de 3,5 a 4,5 mEq/L. Por dia, aproximadamente 720 mEq de potássio (4 mEq/L X 180 L) é filtrado, 10 a 15% é excretado (se o indivíduo tiver os estoques normais)¹.

Balanço interno de potássio

Os rins são os principais responsáveis pela manutenção de todo potássio corporal. A excreção urinária de potássio ocorre em horas; portanto, mudanças na concentração extracelular de potássio dependem de ajustes imediatos do movimento de entrada ou saída de potássio da célula (principalmente a célula muscular). As principais substâncias responsáveis por este movimento de shift entre extra e intracelular são a insulina e as catecolaminas2. Depois de uma refeição, a liberação de insulina ocorre não somente para regular a glicemia, mas também para o shift de potássio proveniente da refeição, para dentro das células e assim, manter a concentração extracelular de potássio adequada, enquanto os rins possam excretar a carga de potássio. Tanto as catecolaminas quanto a insulina estimulam a atividade da bomba Na-K-ATPase, embora de diferentes maneiras. As catecolaminas estimulam a bomba pelo AMP cíclico e pela proteína quinase A (PKA). A insulina se ligando ao seu receptor de membrana leva à fosforilação, o que acarreta na ligação ao fosfatidilinositol quinase 3 (PI3-K)3.4.

Os receptores beta-adrenérgicos induzem a entrada de potássio para dentro da célula também ativando a bomba Na-K-ATPase. Interessante notar esse mecanismo no exercício físico5. Em condições normais, o exercício físico induz o movimento do potássio do intracelular para o espaço intersticial no músculo esquelético. No exercício extenuante, o aumento do potássio pode atingir 10 a 12 mmol no interstício. Esse aumento da concentração de potássio no interstício é importante, pois tem um papel na vasodilatação, permitindo o aumento do fluxo sanguíneo para o músculo6. O aumento da concentração de potássio no interstício é também um fator limitante para a excitabilidade e a contratilidade do músculo, levando ao desenvolvimento da fadiga7. A liberação de catecolaminas pela estimulação de receptores beta limita a elevação da concentração de potássio do extracelular, que ocorreria como resultado da contração muscular.

Alterações na tonicidade plasmática e distúrbios ácido-base também influenciam o balanço interno de potássio. A hiperglicemia induz a saída da água do intracelular para o compartimento extracelular. Este movimento da água favorece a saída de potássio da célula pelo processo de arraste de solvente. Não obstante, também a contração do volume celular causada pela saída da água acarreta aumento da concentração de potássio no intracelular criando, portanto, um favorecimento para a saída de potássio. A acidose também induz aumento da concentração de potássio no extracelular. A diminuição do pH plasmático leva à diminuição da ação do trocador Na-H (NHE1), que leva o sódio para dentro e o hidrogênio para fora da célula e do cotransportador Na-HCO₃ (NBCe1 e NBCe2), que leva sódio e bicarbonato para dentro da célula. O resultado é a queda no sódio intracelular, reduzindo a atividade da Na-K-ATPase, diminuindo a entrada, portanto, do potássio para dentro da célula. Além disso, a queda da concentração do bicarbonato plasmático aumenta o movimento do cloro para dentro da célula (pelo trocador Cl-HCO3), aumentando a saída de potássio pelo cotransportador K-Cl.

O potássio do intracelular serve também como um reservatório que pode ser ativado em situações de queda do potássio extracelular (hipocalemia). Um estudo com soldados americanos durante o verão mostrou que eles perdiam com o suor em torno de 0,4 mmol de potássio por dia, acumulando uma perda de 400 mmol em 11 dias de exercícios extenuantes e mantinham a concentração sérica normal8. Outro estudo com ratos mostrou que, mesmo com privação de potássio por 10 dias, tiveram redução dos níveis séricos de potássio de apenas 4,2 para 2,9 mEq/L⁹. A redução da expressão e da ativação da bomba Na-K-ATPAse facilita a habilidade, principalmente do músculo esquelético, de tamponar diminuições do potássio sérico. Interessante que a bomba Na-K-ATPase da célula do músculo esquelético responde eficientemente à depleção de potássio. Isso já não ocorre com a bomba Na- K-ATPase da célula do músculo cardíaco. Na verdade, com a bomba Na-K-ATPase da célula do músculo cardíaco ocorre o oposto, a ativação da bomba das células do miocárdio frente a depleção de potássio.

Transporte de potássio no rim

O potássio é totalmente filtrado pelos rins; 90% do potássio total corpóreo é excretado pelos rins e apenas 10% pelas fezes. Aproximadamente 70% do potássio filtrado é reabsorvido no túbulo proximal e em torno de 15 a 20% na porção ascendente espessa da alça. Os ajustes finos são feitos pelo ducto coletor. Os rins podem aumentar em 10 vezes a excreção de potássio frente ao aumento na ingesta. Por outro lado, em situações de deprivação de potássio, os rins demoram até 14 dias para alcançar um steady state; período suficiente para desenvolver considerável déficit de potássio.

Túbulo proximal

A reabsorção ativa de sódio no túbulo proximal leva à reabsorção de água e, portanto, pelo mecanismo de arraste de solvente, à reabsorção de potássio. Do início do túbulo proximal para as suas porções mais distais, vai ocorre um shift ligeiramente negativo para positivo dentro do lúmen. Portanto, este gradiente de voltagem transepitelial favorece a difusão do potássio pela via paracelular. Como pode ser visto na Figura 1, a saída de potássio da célula tubular pela membrana basolateral está acoplada ao cloro. Os canais de potássio na membrana apical servem para estabilizar o potencial negativo da célula.

Porção ascendente espessa da alça de Henle

A reabsorção de potássio pela porção ascendente espessa da alça de Henle ocorre por mecanismo paracelular e transcelular (Figura 2). A bomba Na-K-ATPase mantém baixa a concentração de sódio no intracelular, o que favorece o gradiente ativo gerado pelo cotransportador Na-K-2Cl (NKCC2) na membrana apical. Os canais de potássio (ROMK [renal outer medullary K₁]) na membrana apical funcionam como um mecanismo de reciclagem de potássio da célula para o lúmen e, portanto, garantem potássio para que a Na-K-2Cl funcione adequadamente. Não obstante, este mecanismo de saída de potássio pelos canais ROMK, gera uma voltagem lúmen-positiva fundamental para facilitação da reabsorção passiva paracelular de potássio. Este mecanismo paracelular de entrada de potássio, em decorrência da voltagem lúmen-positiva, facilita também a entrada de sódio, cálcio e magnésio. A saída de potássio da célula pela membrana basolateral ocorre por um cotransportador com cloro (ClC-Kb) ou por canais de potássio10.

Túbulo distal

Como pode ser visto na Figura 3, a secreção de potássio se inicia nas porções proximais do túbulo distal e progressivamente aumenta nas porções distais do túbulo distal até o ducto coletor. Nas porções proximais do túbulo distal, a reabsorção de sódio é mediada pelo cotransportador NaCl (TSC) tiazídico-sensível. O transportador

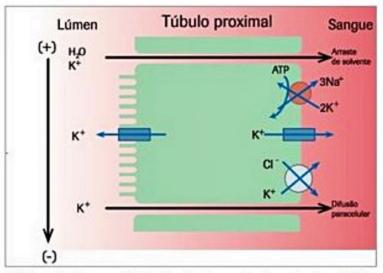


Figura 1. Esquema ilustrativo do transporte de potássio no túbulo proximal.

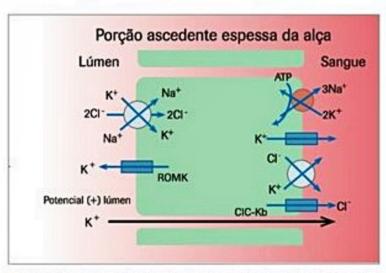


Figura 2. Esquema ilustrativo do transporte de potássio na porção ascendente espessa da alça de Henle.

é energizado pela Na-K-ATPase na membrana basolateral, que mantém baixa a concentração de sódio no intracelular, favorecendo o gradiente de sódio para dentro da célula pelo transporte ativo. O cotransportador NaCl tiazídico-sensível é altamente abundante nas porções iniciais do túbulo distal e vai progressivamente diminuindo a expressão nas suas porções finais. A expressão dos canais de sódio sensível à amilorida (ENaC) já começa nas porções finais do túbulo distal e aumenta significativamente a expressão no túbulo de conexão e ducto coletor cortical. As porções finais do túbulo distal já possuem receptor mineralocorticoide e a 11beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo II. Essa enzima mantém o receptor mineralocorticoide livre para se ligar somente à aldosterona e metabolizar cortisol para cortisona. O transporte de potássio eletrogênico se inicia principalmente nas porções distais do túbulo distal com a presença de canais ROMK, ENaC e com a sensibilidade à aldosterona. Há a presença de um cotransportador K-Cl na membrana apical. Condições que causam diminuição da concentração de cloro no lúmen aumentam a secreção de potássio10.

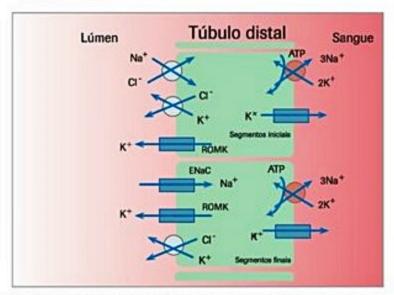


Figura 3. Esquema ilustrativo do transporte de potássio no túbulo distal.

Ducto coletor cortical

A maior parte do potássio excretado pelos rins é principalmente mediado pelas células principais do ducto coletor. Como se pode ver na Figura 4, um cotransportador K-Cl eletronicamente neutro está presente na membrana apical dos segmentos distais. A Na-K-ATPase na membrana basolateral é responsável pelo transporte ativo de potássio do sangue para dentro da célula. Esse mecanismo faz com que a alta concentração de potássio dentro da célula favoreça um gradiente de difusão da célula para o lúmen. Além disso, a baixa concentração de sódio dentro da célula favorece um gradiente de difusão do sódio do lúmen. Em condições de depleção de potássio, a reabsorção se dá principalmente pelo aumento da atividade da bomba H-K-ATPase nas células intercaladas alfa (Figura 5). Em condições de homeostase, o delivery de potássio ao distal é constante, entretanto, a secreção pode variar muito, de acordo com as condições fisiológicas. São fatores determinantes da secreção de potássio pela célula principal do ducto coletor: concentração do potássio no intracelular, concentração de potássio no lúmen, diferenças de potencial de voltagem pela membrana luminal e permeabilidade da membrana luminal ao potássio. Os mineralocorticoides e o delivery de sódio e água para os segmentos distais alteram a secreção de potássio. A aldosterona aumenta a atividade da Na-K-ATPase, elevando a concentração de potássio intracelular; aumenta também a atividade do canal de sódio sensível à amilorida, aumentando a reabsorção de sódio, e gerando a eletronegatividade do lúmen, induzindo assim um gradiente de potássio para o lúmen. A aldosterona tem também um efeito direto na membrana luminal aumentando a permeabilidade ao potássio11. Como já mencionado, o delivery de sódio e água no distal também afeta a secreção de potássio. O aumento no delivery de sódio estimula a absorção de sódio que gera um potencial luminal mais negativo, favorecendo a secreção de potássio. Quando ocorrem fluxos muito elevados, como na expansão, há diminuição da concentração de potássio luminal, aumentando a secrecão de potássio12. Duas populações de canais de potássio são descritas no coletor cortical: os canais ROMK que são os mais abundantes e têm baixa condutância e os canais maxi-K (canais BK) que são de alta condutância13. O mecanismo de hipocalemia na síndrome de Bartter com mutação nos canais ROMK é parcialmente explicado pela ativação dos canais de potássio BK.

Interessante observar que, em condições de depleção de volume, há ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e haverá reabsorção e retenção de sódio para a manutenção do volume extracelular. Contudo, habitualmente, nessas situações, não se observa hipocalemia, como seria de se esperar. Não obstante, em situações de hipercalemia, há secreção da aldosterona pela zona glomerulosa da suprarrenal e não é observada, neste caso, retenção de sódio ¹⁴. A secreção de aldosterona é contrabalanceada pelo aumento da reabsorção de sódio e água no túbulo proximal frente à contração de volume e, por-

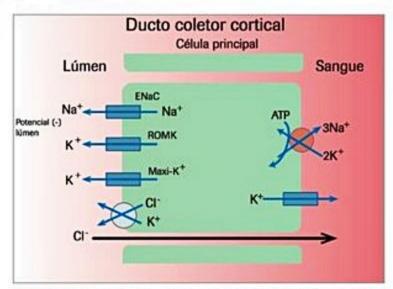


Figura 4. Esquema ilustrativo do transporte de potássio na célula principal do ducto coletor cortical.

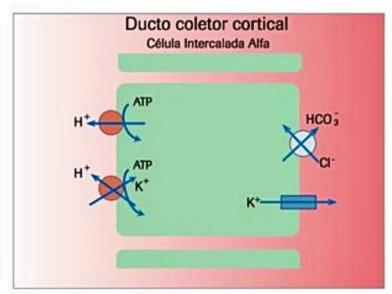


Figura 5. Esquema ilustrativo do transporte de potássio na célula intercalada alfa do ducto coletor cortical.

tanto, há diminuição do delivery de sódio para os segmentos distais, diminuindo a secreção de potássio. Além disso, na contração de volume, há secreção da angiotensina II que inibe os canais ROMK, portanto, preservando o potássio^{15,16}.

Para avaliar a secreção de potássio pelo distal, deve- se dosar a concentração urinária de potássio e corrigir pela osmolalidade urinária (pois nos túbulos coletores, onde acontece a maior secreção de potássio, há também ação do hormônio antidiurético, que aumenta a reabsorção de água e concentra a urina). Dessa forma, a relação potássio urina/potássio plasma dividida pela relação osmolalidade urina/osmolalidade plasma indica se a secreção distal de potássio é alta ou baixa. A esta relação dá-se o nome de gradiente transtubular de potássio (TTKG), que costuma variar entre 4 e 6. Em situações de baixa secreção de potássio, a concentração urinária de potássio será maior que a plasmática apenas na proporção da concentração urinária. Assim, níveis de TTKG próximos a 1 (menores que 3) representam baixa secreção de potássio. Em situações de sobrecarga de potássio, alcalose metabólica, uso de diuréticos ou hiperaldosteronismo, em que a secreção de potássio é intensa, o TTKG costuma ser maior que 8.

Distúrbios do potássio

Distúrbios na regulação ácido-base levam a alterações plasmáticas de potássio. A hipercalemia (K > 5,5 mEq/L) se apresenta na acidose e a hipocalemia (K < 3,5mEq/L) na alcalose metabólica. A diminuição de 1 mEq/L na concentração plasmática de potássio pode refletir a perda de 300 mEq/L na quantidade corpórea total de potássio. Na verdade, a alcalose pode ser causa e consequência da hipocalemia. Na falta de ingesta alimentar, como na anorexia nervosa, também há hipocalemia. A bulimia, que acarreta grande quantidade de vômitos, também induz à hipocalemia. A alcalemia induzida na bulimia é a principal causa da hipocalemia. A diarreia também é uma importante causa na prática clínica de hipocalemia. Situações em que há grande liberação de catecolaminas, como no infarto agudo do miocárdio, no feocromocitoma e na meningococcemia pode ocorrer hipocalemia. Também no tratamento da crise aguda de broncoespasmo ou mesmo no tratamento crônico, em que se utilizam grandes quantidades de B2-agonistas, a hipocalemia é muito frequente. Hipertireoidismo também é uma causa. As manifestações clínicas observadas na paralisia periódica familiar são devidas à hipocalemia. Drogas como anfotericina, cisplatina, tenofovir, aminoglicosídeos, diuréticos de alça e inibidores da NaCl do túbulo distal, como os tiazídicos, podem induzir à hipocalemia; já ciclosporina, tacrolimo, amilorida, espironolactona, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, inibidores dos receptores da angiotensina II e sulfametoxazol-trimetropim podem induzir à hipercalemia. Situações clínicas de lesão celular, como rabdmiólise, hemólise e lise tumoral também são frequentemente acompanhadas de hipercalemia. É importante ressaltar a pseudo-hipercalemia, que ocorre quando há grande quantidade de células no sangue (leucoses, plaquetoses). Há lesão devido à grande quantidade de células ao fazer a coleta de sangue do paciente com garrote ou mesmo na passagem do sangue pela agulha. A lesão renal aguda e a doença renal crônica são causas de hipercalemia17. O Quadro 1 mostra as principais causas de hipo e hipercalemia.

Distúrbios hereditários com alteração dos níveis séricos de potássio

Condições com hipocalemia, alcalose metabólica e pressão arterial sistêmica normal

Síndrome de Bartter

A síndrome de Bartter tem manifestação principalmente no período perinatal, quando apresenta grave hipocalemia, alcalose metabólica e pressão arterial sistêmica normal, tendendo a baixa. É causado pela importante perda renal de sódio e cloro. Ocorre uma disfunção na porção ascendente espessa da alça de Henle em que ocorrem muta-

Principals causas	Perdas renais	Excesso de mineralocorticoide		
le hipocalemia		Síndrome de Bartter		
		Diurese	Diuréticos	
			Diurese osmótica	
		Alcalose metabólica crônica		
		Antibióticos, antifúngicos, antivirais	Aminoglicosídeos	
			Anfotericina B	
			Tenofovir	
		Acidose tubular renal	Proximal	
			Distal	
		Síndrome de Liddle		
		Síndrome de Gitelman		
		Leucemia aguda		
		Ureterossigmoidostomia		
	Perdas gastrintestinais	Vômitos Diarreia		
	Shift	Alcalose aguda		
		Paralisia periódica hipocalêmica		
		Terapia com insulina		
		Tireotoxicose		
	Ingesta inadequada	Anorexía nervosa		
rincipals causas	Diminuição da	Redução da filtração glomerular	Lesão renal aguda	
e hipercalemia	excreção renal		Doença renal crônica	
		Redução da secreção tubular	Doença de Adisson	
			Hipoaldosteronismo hiporreninêmico	
			Diuréticos poupadores de potássio	
			Acidose tubular renal voltagem-dependente	
			Sulfametoxazol trimetropim	
			Inibidores da enzima de conversão	
	Shift	Acidose		
		Bloqueio beta-adrenérgico		
		Destruição celular	Trauma	
			Queimadura	
			Rabdomiólise	
			Lise tumoral	
		Paralisia periódica hipercalêmica		
		Estado de hiperglicemia no diabete		

ções nas principais proteínas transportadores, como na síndrome de Bartter tipo 1 (mutação na Na-K-2Cl), síndrome de Bartter tipo 2 (mutação no canal ROMK), síndrome de Bartter tipo 3 (mutação no canal ClC-Kb) e síndrome de Bartter tipo 4 (mutação na bartina). As consequências fisiopatológicas dos diferentes tipos são muito semelhantes, exceto pela gravidade dos fenótipos. A perda de função em qualquer desses quatro transportadores acarreta em defi-

ciência na reabsorção de NaCl na porção ascendente espessa da alça, aumentando o aporte de sal e água para os segmentos distais, levando, portanto, ao aumento da secreção de potássio e hidrogênio pelo ducto coletor. A perda de sal levará também à contração de volume e ao hiperaldosteronismo. A perda de potássio e hidrogênio induz a graves hipocalemia e alcalose metabólica. Como ocorre alteração na voltagem no lúmen da porção ascendente espessa da

alça, há diminuição da reabsorção paracelular de cálcio, a hipercalciúria é uma importante manifestação da síndrome de Bartter com associação de nefrocalcinose. Em indivíduos com tipo 3, há associação de síndrome de Bartter e Gitelman. As características destes pacientes são as manifestações de hipomagnesemia e hipocalciúria, porque o CIC-Kb também se expressa em túbulo distal¹⁸.

Síndrome de Gitelman

É uma doença autossômica recessiva caracterizada por alcalose metabólica, hipocalemia, hipocalciúria e hipomagnesemia. As características são similares àquelas que ocorrem com o uso de diuréticos tiazídicos. É caracterizada pela mutação que causa perda de função do gene da NaCl (TSC), levando à perda de sódio, cloro e hipovolemia, com ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A perda de sal leva ao aumento de aporte de sódio para o segmento distal, aumentando a reabsorção, mas levando à secreção de potássio e hidrogênio, induzindo assim hipocalemia e alcalose metabólica. A hipocalciúria é devida ao aumento da reabsorção de cálcio pelo túbulo proximal e a hipermagnesúria à diminuição da expressão e da atividade dos canais de magnésio do túbulo distal (TRPM6)^{19,20}.

Recentemente, foi demonstrado que o transportador Na-Cl é regulado por duas serina/treonina quinases, as WNK-quinases (WNK1 e WNK4)^{21,22}. WNK4 inibe o transportador NaCl, enquanto esta quinase é inibida pela WNK1. Portanto, mutações que causem ganho de função na WNK1 e perda de função na WNK4 levam à excessiva reabsorção de sódio pelo NaCl e apresentam a síndrome clínica caracterizada por pseudo-hipoaldosteronismo tipo 2 (síndrome de Gordon, hipertensão familiar hipercalêmica). Estes pacientes apresentam hipertensão associada à hipercalemia e acidose metabólica. WNK4 é também responsável pela regulação do fluxo paracelular de cloro e pelos canais ROMK no ducto coletor.

Condições com hipocalemia, alcalose metabólica e hipertensão

Síndrome de Liddle (pseudo-hiperaldosteronismo)

Síndrome autossômica dominante que se caracteriza por hipertensão, hipocalemia e alcalose metabólica. Os pacientes apresentam quadro clínico semelhante ao hiperaldosteronismo, entretanto, os níveis de mineralocorticoides não estão aumentados. Os hormônios renina e aldosterona estão suprimidos e não há resposta quando se utiliza espironolactona. Entretanto, triantereno e amilorida, inibidores dos canais de sódio ENaC, corrigem a hipertensão e a hipocalemia. Na síndrome de Liddle, ocorre a mutação das subunidades beta e gama dos canais de sódio ENaC e este permanece na membrana apical por períodos mais prolongados havendo, portanto, um ganho de função. A síndrome ocorre principalmente na adolescência. A perda de função na mutação do gene da 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase também pode levar ao aparente excesso de mineralocorticoide, pois há deficiência no clearance do cortisol.

Aldosteronismo com resposta ao glicocorticoide

É uma doença autossômica. Os pacientes apresentam sintomas típicos do hiperadosteronismo: hipertensão, supressão da atividade da renina e hipocalemia. Entretanto, nesta doença, diferentemente do hiperaldosteronismo, a secreção de aldosterona pode ser revertida com a administração de corticosteroide. A zona fasciculada da glândula adrenal, que usualmente é responsável somente pela produção de cortisol, mas também nesta síndrome, produz aldosterona (usualmente é produzida na zona glomerulosa). Há duas enzimas responsáveis pela produção da aldosterona e do cortisol, 11-beta-hidroxilase (CYP11B1) e a aldosterona sintase (CYP11B2), respectivamente. Os genes responsáveis por estas enzimas estão muito próximos no cromossoma 8. Crossovers na meiose podem produzir genes híbridos.

Condições com hiponatremia, hipercalemia, acidose metabólica e pressão arterial normal

Pseudo-hipoaldosteronismo

É uma síndrome em que há falta de resposta da célula tubular à ação da aldosterona. Caracteriza-se por uma síndrome autossômica dominante com perda de função do gene para o receptor mineralocorticoide. Entretanto, há também outra síndrome que pode ter sintomatologia semelhante, em que ocorre um defeito na síntese da aldosterona. Mutações no gene da 21-hidroxilase (CYP21) resultam em duas formas da doença: uma com características de virilização e outra forma com perda renal de sal.

Condições com hipercalemia, acidose metabólica e hipertensão

Pseudo-hipoaldosteronismo tipo 2 (síndrome de Gordon)

A síndrome de Gordon é clinicamente o reverso da síndrome de Gitelman. É uma condição autossômica dominante caracterizada por hipercalemia, hipertensão e acidose metabólica hiperclorêmica. Mutações na WNK4 causa perda de função e perda da habilidade de suprimir os canais NaCl e ROMK. Acarreta, portanto, retenção de sódio e potássio. O uso de tiazídicos reverte completamente as manifestações clínicas da síndrome de Gordon.

Papel do potássio na hipertensão arterial sistêmica

Estudos epidemiológicos mostram que a ingesta de potássio está inversamente relacionada à prevalência de hipertensão²³. Há aumento da pressão arterial em uso de dieta hipocalêmica. A redução da secreção de potássio em condições de deficiência de potássio poderá ocorrer à custa do aumento da reabsorção de sódio^{24,25}.

Transportador de potássio no intestino e sensor entérico de potássio

Diferente do colón, as células secretoras do intestino delgado não apresentam canais de potássio na membrana apical. O movimento de potássio pela membrana se dá por transporte passivo de arraste de solvente. Tanto o processo de absorção como de secreção se dá pela Na-K-ATPase. No colón, as células epiteliais de absorção apresentam um trocador H+/K+ATPase que absorve potássio e secreta hidrogênio para o lúmen do intestino. As células secretoras do cólon apresentam os mesmos canais de cloro que o intestino delgado, entretanto, elas também contêm uma grande quantidade de canais de potássio. Os canais de cloro são dependentes dos canais de potássio. A secreção de potássio pelos canais de potássio no cólon é estimulada pela aldosterona, e esta secreção é a responsável pelo aumento ou não de potássio nas fezes²⁶.

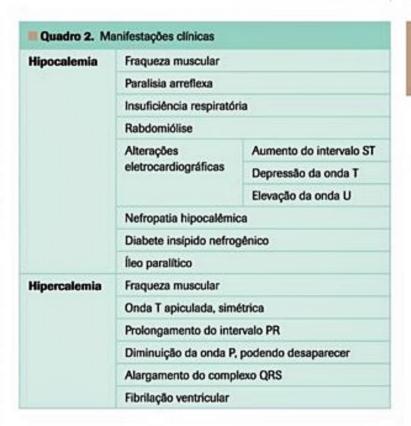
Sabe-se que há aumento da excreção urinária de potássio frente à grande ingesta de alimento contendo potássio, mesmo quando a concentração plasmática de potássio se mantém constante. Isso sugere que há sensores esplâncnicos de potássio^{27,28}. Estudos sugerem que haja um mecanismo de defosforilação dos canais de sódio NaCl no túbulo distal, diminuindo a atividade e, portanto, havendo aumento do aporte de sódio para os segmentos distais²⁹. Esse mecanismo é independente da aldosterona. Interessante é que há também aumento da natriurese, justificando parcialmente, portanto, o porquê de dietas hipercalêmicas auxiliarem no controle da pressão arterial sistêmica.

Manifestações clínicas e tratamento

As manifestações clínicas da hipocalemia e da hipercalemia estão expostas no Quadro 2. As Figuras 6 e 7 mostram eletrocardiogramas com sinais de hipocalemia e hipercalemia, respectivamente. Exceto em situações extremas, a reposição oral de potássio é sempre melhor que a reposição endovenosa. Como o potássio é um íon predominantemente intracelular, a reposição endovenosa deve ser lenta, monitorada e o potássio tem que estar diluído em soluções salinas. A expansão com estas soluções aumentará a perda renal de potássio. Quando o potássio é administrado endovenoso, a concentração final deve estar em torno de 40 a 60 mEq/L, e a infusão não exceder 20 mEq/hora. A quantidade total de potássio por dia, exceto em algumas condições, não deve exceder 200 mEq.

Quando o paciente estiver recebendo a reposição de potássio, a monitoração da concentração plasmática deve ser feita com frequência. Os sais de potássio para reposição podem ser cloreto de potássio, fosfato de potássio ou bicarbonato de potássio (este último não existe no nosso meio, apenas o citrato de potássio por via oral).

Se houver grande dificuldade de reposição de potássio, deve-se avaliar se há também hipomagnesemia. A deficiência de magnésio aumenta a perda renal de potássio. A própria hipocalemia pode induzir à hipomagnesemia, diminuindo a expressão do cotransportador Na-K-2Cl da porção ascendente espessa da alça de Henle. Hipocalemia está associada ao aumento de morbimortalidade. Sabe-se que a hipocalemia predispõe e agrava a lesão renal aguda. Importante ressaltar que quando o paciente estiver em uso de medicações que expoliam potássio (diu-



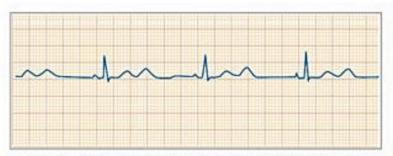


Figura 6. ECG mostrando sinais de hipocalemia. Observar a onda U.

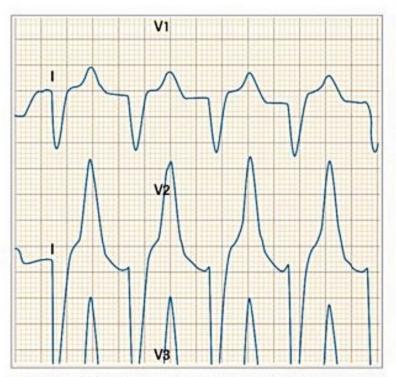


Figura 7. ECG mostrando sinais de hipercalemia. Observar a ausência da onda P, o alargamento do QRS e a onda T apiculada.

réticos, antibióticos) deve-se já iniciar conjuntamente aumento na dieta, e administrar sais de potássio (p. ex., cloreto de potássio) via oral.

A hipercalemia é, em geral, uma situação de urgência e deve ser tratada rapidamente. A retirada de drogas que aumentem a concentração sérica de potássio (diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima de conversão etc.) deve ser feita prontamente. Há três maneiras de se tratar a hipercalemia: (1) drogas que ajam no shift; (2) espoliar potássio por aumento da excreção renal ou por via intestinal; (3) o uso de cálcio que não altere a concentração de potássio, mas contraponha-se aos efeitos da hipercalemia na excitabilidade cardíaca.

A administração de 25 g de glicose (em solução a 10%) com 10 unidades de insulina regular, durante 30 minutos aumentará o shift de potássio para dentro da célula. Glicose muito concentrada (a 50%) e quando administrada rapidamente pode piorar a hipercalemia. A administração de 40 a 150 mEq de bicarbonato de sódio principalmente quando há acidose associada também é uma medida eficiente no shift de potássio. Também interferem no shift o uso inalatório de beta-2-agonistas, como salbutamol.

Em situações de alterações importantes no eletrocardiograma, como ausência de onda P ou aumento do intervalo QRS, deve-se utilizar o gluconato de cálcio a 10%, 10 a 30 mL, administrado em 10 a 20 minutos. Nesta ocasião, o paciente deve estar monitorado.

Para aumentar a excreção urinária pode-se utilizar diuréticos de alça e para aumentar a excreção por via intestinal, pode-se utilizar Sorcal* (15 a 30 g, a cada 6 ou 8 horas). O Sorcal* deve ser diluído em manitol 10% (50 a 100 mL), pois é extremamente obstipante e pode levar a fecalomas.

Principalmente na presença de doença renal crônica ou lesão renal aguda, a hemodiálise ou a diálise peritoneal deve ser utilizada para a remoção de potássio. Na lesão renal aguda, a diálise é indicada mais precocemente quando da presença de rabdomiólise ou grande queimado.

Agradecimentos

Agradeço a Luciana Beatriz Andrade pela disponibilidade e capricho na realização das figuras.

Referências bibliográficas

- Kokko JP. Fluids and electrolytes. In: Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil. Textbook of Medicine. 22.ed. Elsevier; 2004. p.682-7.
- Palmer BF. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hyperkalemia. Am J Kidney Dis. 2010;56:387-93.

- Foley K, Boguslavsky S, Klip A. Endocytosis, recycling, and regulated exocytosis of glucose transporter 4. Biochemistry. 2011;50:3048-61.
- Ho K. A critically swift response: Insulin-stimulated potassium and glucose transport in skeletal muscle. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:1513-6.
- Williams ME, Gervino EV, Rosa RM, Landsberg L, Young JB, Silva P, Epstein FH. Catecholamine modulation of rapid potassium shifts during exercise. N Engl J Med. 1985;312:823-7.
- Clifford PS. Skeletal muscle vasodilatation at the onset of exercise. J Physiol. 2007;583:825-33.
- Clausen T, Nielsen OB. Potassium, Na1,K1-pumps and fatigue in rat muscle. J Physiol. 2007;584:295-304.
- Knochel JP, Dotin LN, Hamburger RJ. Pathophysiology of intense physical conditioning in a hot climate. I. Mechanisms of potassium depletion. J Clin Invest. 1972;51:242-55.
- BundgaardH, Kjeldsen K. Potassiumdepletion increases potassium clearance capacity in skeletal muscles in vivo during acute repletion. Am J Physiol Cell Physiol. 2002;283:C1163-C70.
- Renal Ion Channels, Electrophysiology of Transport, and Channelopathies. Stockand JD. In: Alpern RJ, Moe OW, Caplan M, editors. Seldin and Giebisch's the Kidney, Physiology and Pathophysiology. 5.ed. Elsevier. pp.413-81.
- Stokes JB. Mineralocorticoid effect on K1 permeability of the rabbit cortical collecting tubule. Kidney Int. 1985;28:640-5.
- Mount DB, Zandi-Nejad K. Disorders of Potassium Balance. In: Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu ASL, Brenner BM (ed.). Brenner and Rector's: The Kidney. 9.ed. Elsevier; 2012.
- Palmer LG, Frindt G. High-conductance K channels in intercalated cells of the rat distal nephron. Am J Physiol Renal Physiol. 2007;292:F966-F973.
- Arroyo JP, Ronzaud C, Lagnaz D, Staub O, Gamba G. Aldosterone paradox: Differential regulation of ion transport in distal nephron. Physiology. 2001;26:115-23.
- Wei Y, Zavilowitz B, Satlin LM, Wang WH. Angiotensin II inhibits the ROMKlike small conductance K channel in renal cortical collecting duct during dietary potassium restriction. J Biol Chem. 2007;282:6455-62.
- Yue P, Sun P, Lin DH, Pan C, Xing W, Wang W. Angiotensin II diminishes the effect of SGK1 on the WNK4-mediated inhibition of ROMK1 channels. Kidney Int. 2011;79:423-31.
- Weiner D, Linas SL, Wingo SC. Disorders of potassium metabolism. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J (ed.). Comprehensive Clinical Nephrology. 4.ed. Elsevier, 2011. p.118-29.
- Kleta R, Basoglu C, Kuwertz-Broking E. New treatment options for Bartter's syndrome. N Engl J Med. 2000;343:661-2.
- Nijenhuis T, Hoenderop JG, Loffing J, van der Kemp AW, van Os CH, Bindels RJ. Thiazide-induced hypocalciuria is accompanied by a decreased expression of Ca2+ transport proteins in kidney. Kidney Int. 2003;64(2):555-64.
- Nijenhuis T1, Vallon V, van der Kemp AW, Loffing J, Hoenderop JG, Bindels RJ. Enhanced passive Ca2+ reabsorption and reduced Mg2+ channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. J Clin Invest. 2005;115:1651-8.
- Kleta R, Bockenhauer D. Bartter Syndromes and other salt-losing tubulopathies. Nephron Physiol. 2006;104:73-80.
- Kahle KT, Wilson FH, Leng Q, Lalioti MD, O'Connell AD, Dong K, et al. WNK4 regulates the balance between renal NaCl reabsorption and K+ secretion. Nat Genet. 2003;35:372-6.
- Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. American Heart Association: Dietary approaches to prevent and treat hypertension: A scientific statement from the American Heart Association. Hypertension. 2006;47:296–308.
- Krishna GG, Kapoor SC. Potassium depletion exacerbates essential hypertension. Ann Intern Med. 1991;115:77-83.
- Palmer BF. Regulation of potassium homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10:1050-60.
- Gennari FJ, Weise WJ. Acid-base disturbances in gastrointestinal disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:1861-8.
- Oh KS, Oh YT, Kim SW, Kita T, Kang I, Youn JH. Gut sensing of dietary K intake increases renal K excretion. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2011;301:R421-9.
- Youn JH. Gut sensing of potassium intake and its role in potassium homeostasis. Semin Nephrol. 2013;33:248-56.
- Sorensen MV, Grossmann S, Roesinger M, Gresko N, Todkar AP, Barmettler G, et al. Rapid dephosphorylation of the renal sodium chloride cotransporter in response to oral potassium intake in mice. Kidney Int. 2013;83:811-24.

4

Distúrbios do Equilíbrio Ácido-Base

Claudia Maria de Barros Helou

SUMÁRIO

Introdução e definições, 561 Etiologia e fisiopatologia, 562 Classificação, 563

Distúrbios do equilíbrio ácido-base do tipo primário, 563 Distúrbios do equilíbrio ácido-base do tipo misto, 567 Referências bibliográficas, 571

Introdução e definições

A concentração do íon hidrogênio no sangue ([H*]) é muito baixa (~40 nEq/L) e por isso é utilizada a expressão matemática do cologaritmo decimal [H*], que recebe o nome de pH. Os valores considerados normais do pH sanguíneo estão compreendidos entre 7,35 e 7,45. Então, as pequenas variações nos valores do pH sanguíneo podem significar grandes variações na [H*] e desencadear modificações na função celular, como as alterações moleculares nas enzimas, nos transportadores e nos canais iônicos¹-3.

O metabolismo diário gera aproximadamente 18.000 mmol de ácidos voláteis (ácido carbônico) e 50 mmol de ácidos fixos (sulfúrico e fosfórico, entre outros), que precisam ser eliminados do organismo para que o pH sanguíneo seja mantido. Isso é feito de maneira integrada com a participação dos sistemas tampões, respiratório e renal. O ajuste do pH com a participação integrada desses sistemas também se faz necessário quando o organismo é exposto a uma perda de ácidos e/ou a uma sobrecarga de álcalis e ácidos¹⁻³.

Atualmente, há três aplicações de conceitos para a abordagem do equilíbrio ácido-base na prática médica:

- Fisiológico.
- Excesso de base.
- Teoria de Stewart3-12.

A teoria de Stewart baseia-se em fundamentos físicoquímicos em que a água é o principal constituinte do organismo. Nela, os íons estão dissolvidos, e a [H⁺] depende de três variáveis independentes:

 Diferença entre as cargas (cátions e ânions) dos íons fortes (SID).

- Dissociação parcial dos ácidos fracos (albumina e fosfato).
 - Pressão parcial do dióxido de carbono (pCO₂).

Assim, as alterações no equilíbrio ácido-base podem ser avaliadas pelo cálculo do gap do íon forte (SIG). Esse cálculo é feito pelas equações apresentadas a seguir:

$$SIG = SID_{aparente} - SID_{efetivo}$$

$$SID_{aparente} = [Na^{+}] + [K^{+}] + [Mg^{2+}] + [Ca^{2+}] - [Cl^{-}] - [Lactato^{-}]$$

$$SID_{efetivo} = (2,46 \ 3 \ 10^{-8}) \ 3 \ (pCO_{2}/10^{-pH}) + ([Alb] \ 3 \ 0,123 \ 3 \ pH - 0,631) + ([fosfato] \ 3 \ 0,309 \ 3 \ pH - 0,469)$$

Observação: todas as concentrações são expressas em mEq/L, exceto a albumina ([Alb]), que é expressa em g/L, a pCO₂ em mm de Hg e o fosfato em mM/L.

A utilização da teoria de Stewart para a abordagem do equilíbrio ácido-base recebe a crítica de considerar o organismo como se fosse um grande béquer e ignorar os conceitos da fisiologia e fisiopatologia. Além disso, há a necessidade da mensuração dos diversos íons que não necessariamente são medidos nos laboratórios de urgência e também do emprego de planilha matemática para o seu cálculo, o que dificulta a sua aplicabilidade na prática médica¹². No entanto, a utilização do conceito da teoria de Stewart pode estar bem aplicada nos protocolos de pesquisa nos quais a obtenção de dados numéricos precisos pode ajudar nas análises estatísticas.

O conceito do excesso de base é o mais criticado por apresentar conceito totalmente empírico: qual a quantidade de ácido ou de base necessária para manter o pH em 7,4 de 1 L de sangue in vitro? Assim, o valor zero significa a normalidade, os valores positivos as alcalemias e os negativos as acidemias¹².

A aplicação do conceito fisiológico permite a avaliação do paciente como um todo, no qual a anamnese, o exame físico e os exames laboratoriais são analisados sob a óptica dos conceitos dos mecanismos da regulação do ácido-base no organismo, incluindo os mecanismos de adaptação e os seus limites. Dessa maneira, uma gasometria que mostre os valores dentro de uma referida normalidade (pH entre 7,35 e 7,45, pCO₂ entre 35 e 40 mmHg e bicarbonato de sódio de 24 mEq/L) não pode ser corretamente interpretada sem o conhecimento da condição clínica do paciente. Faz-se necessário diferenciar os distúrbios primários dos distúrbios mistos de maneira simples e racional^{3,12}. Então, nós escolhemos a aplicação do conceito fisiológico para a redação deste capítulo por permitir o seu uso em qualquer situação e principalmente nas salas de urgência e emergência.

Etiologia e fisiopatologia

Como já foi referido anteriormente, a manutenção do pH sanguíneo na faixa de 7,35 a 7,45 depende da integração dos sistemas tampões, respiratório e renal.

Os tampões são representados principalmente pelos sais dissolvidos no plasma capazes de reagir rapidamente com o íon H* ou com o ânion OH-. Dessa maneira, a rápida reação química pode evitar a variação do pH. Os principais exemplos desse sistema são os tampões de bicarbonato e fosfato. A equação abaixo mostra a reação química do sistema tampão do bicarbonato¹⁻³.

anidrase carbônica

$$\downarrow$$
 $H^+ + HCO_3$ \longleftrightarrow H_2CO_3 \longleftrightarrow $CO_2 + H_2O$

Além destes sistemas de tampões químicos, há também os denominados tampões celulares que são representados pelo movimento dos íons entre o extracelular e o intracelular e, por isso, exercem a ação imediata para o ajuste do pH. Os exemplos mais importantes nesses casos são as trocas iônicas entre H* e K*, H* e Ca²+ ou Cl⁻ e HCO₃⁻.¹².¹³ Na tentativa do ajuste imediato do pH, as proteínas tanto do extracelular quanto do intracelular também desempenham importante função, sendo a hemoglobina o melhor exemplo neste caso. Apesar da resposta imediata dos sistemas tampões, a sua ação é limitada porque eles se esgotam rapidamente.

O sistema respiratório também responde de maneira rápida ao ajuste do pH. O excesso de ácido carbônico (H₂CO₃·) formado pelo tamponamento pode ser prontamente eliminado na forma volátil do CO₂, e por isso haverá aumento da frequência respiratória (hiperventilação compensatória)^{3,14}. Contudo, o inverso nem sempre ocorre porque a hipóxia surge precedendo ao aumento da pCO₂ em condições normais, por isso a hipoventilação compensatória dificilmente é deflagrada. Por outro lado, os pacientes portadores da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) apresentam alterações do centro respiratório, o que pode acarretar a hipoventilação independente da hipóxia¹⁵⁻¹⁸. Assim, o aumento do pH pode deflagrar a diminuição da frequência respiratória na tentativa para o ajuste do pH sanguíneo com o aumento da pCO₂ (hipercapnia)^{3,17,18}.

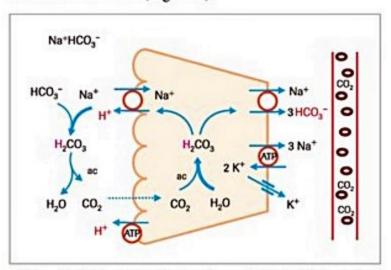
Ao contrário dos sistemas tampões e respiratório, o sistema renal responde inicialmente de maneira lenta à regulação do pH sanguíneo, mas com grande eficiência. O sistema renal é o principal sistema regulador do equilíbrio ácido-base do organismo. A participação dos rins nessa regulação é feita por mecanismos interligados entre si, que possibilitam a eliminação dos prótons e preservação dos estoques do bicarbonato. Os mecanismos envolvidos para a homeostase do bicarbonato são feitos por meio de:

- A. Reabsorção de toda a carga filtrada do bicarbonato.
- B. Geração do bicarbonato no processo da degradação da glutamina no túbulo proximal e da amônia (NH3).
- C. Regeneração do bicarbonato nas células intercalares do ducto coletor, o que permite a excreção dos sais de ácidos fixos e do íon amônio (NH4+)^{3,19}.

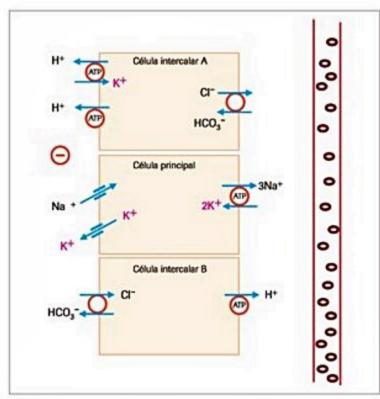
As células do túbulo proximal possuem o trocador Na⁺-H⁺ em sua face luminal, que é secundariamente ativo à ação da Na⁺,K⁺-ATPase existente na membrana basolateral (Figura 1). O íon H⁺ secretado para a luz tubular liga-se rapidamente ao bicarbonato e forma o ácido carbônico. Este, por sua vez, se decompõe em água e CO₂ por meio da ação da anidrase carbônica tipo IV, que está presente na face luminal do túbulo. O CO₂ formado difunde-se rapidamente para o intracelular, cuja hidratação gera novamente o ácido carbônico, que por sua vez degrada-se em H⁺ e bicarbonato por conta da ação da anidrase carbônica tipo II, presente no intracelular. A seguir, o H⁺ é secretado para a luz tubular e o bicarbonato é transportado pela membrana basolateral junto ao sódio^{3,19}.

O ducto coletor é formado por pelo menos três tipos de células:

- Célula principal responsável pela reabsorção da água, do sódio e da secreção do potássio.
- Célula intercalar A responsável pela acidificação urinária.
- Célula intercalar B que possui o trocador Cl-bicarbonato (pendrina) na membrana luminal e conserva o H⁺ no organismo às custas da expressão da H⁺-ATPase na membrana basal (Figura 2).



■ Figura 1. Reabsorção do bicarbonato nas células do túbulo proximal. A borda luminal do túbulo possui o trocador Na*-H* que é secundariamente ativo à ação da Na*,K*-ATPase presente na membrana basolateral. O bicarbonato filtrado liga-se ao hidrogênio secretado, formando o ácido carbônico (H₂CO₃). A seguir o H₂CO₃ dissocia-se em H₂O e CO₂ por conta da ação da anidrase carbônica (ac) tipo IV. Diante disso, o CO₂ difunde-se rapidamente para o intracelular ou para o interior dos capilares peritubulares. No intracelular, o CO₂ se hidrata gerando novamente o H₂CO₃ que se dissocia novamente em H* e HCO₃* através da ação da anidrase carbônica tipo II. O H* é secretado e o HCO₃* é transportado para o sangue através do cotransportador Na*-3 HCO₃*.

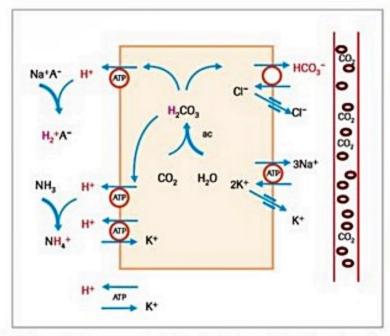


■ Figura 2. Representação dos três tipos celulares que compõem o ducto coletor: a) célula intercalar A responsável pela acidificação urinária; b) célula principal responsável pela reabsorção do Na* através do canal ENaC (canal epitelial de sódio) e da secreção do K* pelo canal ROMK (canal de potássio da medula externa renal) consequente à diferença do potencial gerado por ação da Na*,K*-ATPase expressa na membrana basal; c) célula intercalar B que possui o trocador Cl-bicarbonato (pendrina) na membrana luminar e conserva o H* no organismo às custas da expressão da H*-ATPase na membrana basal. ATP: adenosina trifosfato.

Como ilustra a Figura 3, a secreção do H⁺ é realizada por meio da ação da H⁺-ATPase presente na borda luminal da célula intercalar A, o que permite a titulação dos ácidos fixos e a eliminação do íon amônio (NH4+). Esses dois processos associam-se à regeneração do bicarbonato, pois o H⁺ secretado é oriundo do ácido carbônico gerado no intracelular pela hidratação do CO2. Assim, o bicarbonato plasmático que foi consumido e se transformou em CO₂ é novamente regenerado no ducto coletor. A célula intercalar A também expressa, em sua membrana luminal, outra bomba de hidrogênio que é acoplada à reabsorção do potássio e por isso denomina-se H+, K+--ATPase3,19. Vários estudos foram realizados para demonstrar a participação da H+, K+-ATPase na regulação do equilíbrio ácido-base, mas até a presente data apenas há consenso quanto à reabsorção de K+.20,21

Em resumo, o rim consegue a eficiência máxima na regulação do equilíbrio ácido-base porque elimina grandes quantidades de H⁺ por meio da excreção dos ácidos fixos, na formação e eliminação do amônio e ao mesmo tempo:

- Regenera o bicarbonato no ducto coletor.
- Gera o bicarbonato no túbulo proximal ao sintetizar a amônia (NH₃) no processo da degradação da glutamina.
 - Reabsorve todo o bicarbonato filtrado.



■ Figura 3. Regeneração do bicarbonato nas células intercalares do tipo A no ducto coletor. A presença da H*-ATPase na borda luminal permite a secreção do H* que reage com os sais dos ácidos fixos e com a amônia (NH₃) presentes na luz tubular. O H* secretado é oriundo do ácido carbônico (H₂CO₃) gerado no intracelular através da hidratação do CO₂. As células intercalares do tipo A também expressam uma outra ATPase, a H*,K*-ATPase que permite a secreção do H* em conjunto com a reabsorção do K*.

Classificação

Os distúrbios do equilíbrio ácido-base são classificados em primário e misto.

Distúrbios do equilíbrio ácido-base do tipo primário

Os distúrbios do equilíbrio ácido-base do tipo primário são consequentes às variações do pH fora do seu intervalo considerado normal por conta da mudança em apenas uma variável, quer seja:

- No padrão da ventilação.
- Na incapacidade renal de eliminar os prótons.
- Na incapacidade de manter a homeostase do bicarbonato.

É importante destacar que não existe a hipercompensação e sim a presença de mais de uma causa para o distúrbio. Nessas situações, o distúrbio do equilíbrio ácidobase é classificado do tipo misto.

As compensações exercidas pelos sistemas respiratório e/ou renal não são infinitas e por isso há os limites para as compensações no organismo, como mostra de maneira resumida a Tabela 1³.

Como já foi referido, o pH sanguíneo situa-se entre 7,35 e 7,45 em condições normais às custas da ação integrada dos sistemas tampões, respiratório e renal. Assim, a pCO₂ normal é de 35 a 40 mmHg e a concentração do bicarbonato de sódio plasmático ([HCO₃-]) é de 24 mEq/L.

As mudanças no pH sanguíneo fora da faixa considerada normal caracterizam a presença dos distúrbios do

Distúrbio	pH	pCO ₂	HCO*	Resposta compensatória	
Acidemia respiratória	4	†	1	Δ10 mmHg de pCO₂	Aguda → + 1 mEq/L HCO ₃ ·
					Crônica → + 4 mEq/L HCO ₃
Alcalemia respiratória	†	4	1	Δ10 mmHg de pCO ₂	Aguda → - 2 mEq/ILHCO ₃
					Crônica →- 5 mEq/ILHCO ₃
Acidemia metabólica	+	1		$pCO_2 = (1.5 \times HCO_3) + 8$	±2
Alcalemia metabólica	†	†	1	pCO ₂ = HCO ₃ - + 15	±2

equilíbrio ácido-base. Nos casos dos distúrbios do tipo primário, o diagnóstico de acidemia é feito quando o pH for inferior a 7,35 e o de alcalemia quando o pH for superior a 7,45.

Distúrbio respiratório primário

A modificação da ventilação pulmonar pode resultar em mudanças no pH. Assim, a acidemia respiratória decorre da hipoventilação (pCO₂ > 40 mmHg) e a alcalemia respiratória da hiperventilação (pCO₂ < 35 mmHg). Para tentar manter o pH entre 7,35 e 7,45, por conta das alterações da pCO₂ no distúrbio respiratório primário, a [HCO₃] se eleva na acidemia e se reduz na alcalemia^{3,14}.

Como já descrito, os rins necessitam de tempo para os ajustes do equilíbrio ácido-base. Portanto, a variação da [HCO₃·] é no máximo de 4 mEq/L, ou seja, pode atingir no mínimo 20 mEq/L e no máximo 28 mEq/L, respectivamente, na alcalemia e na acidemia respiratória aguda. Por isso, os distúrbios respiratórios agudos são muito preocupantes por causa da variação abrupta do pH, caso não seja feito o diagnóstico e a sua correção imediata^{3,14}.

Nas situações em que o distúrbio respiratório é crônico, o sistema renal consegue ajustar a homeostase do bicarbonato, mas essa capacidade não é infinita (Tabela 1). Entretanto, as variações da [HCO₃-] ocorrem na tentativa de não se modificar o pH sanguíneo^{3,14}.

Distúrbio metabólico primário

O distúrbio metabólico primário caracteriza-se pelas alterações no pH sanguíneo decorrente da variação da [HCO₃-] e é classificado em acidemia metabólica e alcalemia metabólica.

Acidemia metabólica

A acidemia metabólica primária é diagnosticada quando o pH estiver abaixo de 7,35 e a [HCO₃-] for menor do que 24 mEq/L. Nesse caso, a pCO₂ se reduz em razão da resposta respiratória para a compensação. Contudo, a compensação ventilatória (hiperventilação) é limitada. Por isso, se faz necessária a aplicação da equação representada abaixo para se calcular qual é a pCO₂ esperada para a compensação de um distúrbio de acidemia metabólica primária. Então, se o valor calculado não corresponder ao medido, não se trata de acidemia metabólica primária e,

sim, de distúrbio do equilíbrio ácido-base do tipo misto, o que implica conduta distinta^{1,3}.

$$pCO_2$$
 esperada = $(1,5 \times HCO_3^-) + 8 \pm 2$

A redução da [HCO₃-] na acidemia metabólica primária ocorre nas situações em que houve:

- Tamponamento à elevação da [H+] no sangue.
- Perda do bicarbonato pelo sistema digestório ou renal.
- Incapacidade na formação e eliminação do amônio, o que impede a geração e a regeneração renal do HCO₃.

O principal cátion do plasma é o sódio, que tem como ânions o bicarbonato, o cloro e os do gap ao hidrogênio (lactato, cetoacetatos, os uratos, fosfatos e sulfatos, entre outros). Então, nas situações em que a [H⁺] se eleva no sangue, os ânions respectivos desses ácidos também se elevam, por isso esse tipo de acidemia metabólica também é conhecida como acidemia metabólica por conta do aumento do ânion gap^{1,3}. Nesses casos, a elevação dos íons H+ é acompanhada da elevação dos ânions gaps (AG) e da redução da [HCO₃-] sem alterar a [Cl⁻]. Então, a redução da [HCO₃-] é por causa da sua ação tampão e a fórmula abaixo permite o cálculo do AG, cujos valores normais estão entre 8 e 12 mEq/L3:

$$AG = Na^{+} - (Cl^{-} + HCO_{3}^{-})$$

Atualmente, a acidemia metabólica primária é classificada em:

- Acidemia metabólica com anion gap elevado (normoclorêmicas).
- Acidemia metabólica com anion gap normal (hiperclorêmicas).

A principal causa de acidemia metabólica por elevação do ânion gap é a acidose lática. As células degradam a glicose até o piruvato, que é substrato para o ciclo de Krebs no interior das mitocôndrias. O piruvato que não é captado pelas mitocôndrias transforma-se em lactato. Em todas as situações em que ocorrem problemas mitocondriais, o piruvato acumula-se no intracelular e é rapidamente metabolizado a lactato. Os acometimentos mitocondriais ocorrem nas situações em que há baixa oferta de oxigênio, como ocorre no choque ou nas situações em que há problemas na utilização do oxigênio (desacoplamento da etapa mitocondrial), como está demonstrada a interferência das biguanidas, dos análogos dos nucleosídeos, do nitroprussiato, da cocaína, do etanol e dos salicilatos^{1,3,22-26}.

A acidose lática também pode ocorrer na síndrome do delgado curto, seja por by-pass jejunoileal, seja por grandes ressecções do intestino delgado. A glicose e os carboidratos, ao chegarem ao cólon, são rapidamente metabolizados pelas bactérias ali presentes. O metabólito resultante é o isômero D-lactato, cujo acúmulo no sangue é decorrente da incapacidade de ação da deidrogenase lática. Então, nessas situações o diagnóstico da acidemia metabólica é realizado com valores do ácido lático plasmático normal, porque o método de dosagem permite apenas a identificação do isômero L-lactato^{23,24}.

A cetoacidose diabética é a situação na qual a falta da insulina gera excesso de formação de beta-hidroxibutira-to e acetoacetato. Esses cetoácidos são resultantes do metabolismo hepático causado pela degradação dos lípides no tecido adiposo^{1,3,22,25}.

A cetoacidose também pode ocorrer em outras situações, como no jejum prolongado e na intoxicação por etanol. A oxidação do álcool no figado aumenta a produção de beta-hidroxibutirato. Além disso, o álcool inibe a conversão do lactato em glicose no figado, o que resulta em hipoglicemia, diminuição dos valores plasmáticos da insulina e aumento do cortisol, glucagon e hormônio do crescimento^{1,3}.

A insuficiência renal é outra situação clínica em que os ânions orgânicos (acetato, urato) e inorgânicos (fosfato, sulfato) deixam de ser eliminados do organismo e por isso se elevam no sangue^{1,3,22}.

As intoxicações por ânions exógenos também são causas de acidemia metabólica com elevação da concentração do ânion gap. O efeito pode ser misto porque há aumento do ânion gap per se combinado à acidose lática e à insuficiência renal que essas toxinas causam. Os álcoois, como o etanol, o metanol, o etilenoglicol e o propilenoglicol, são os principais exemplos do aumento do ânion gap por toxinas exógenas. O propilenoglicol é o veículo de diversos medicamentos, como é o caso da nitroglicerina (tridil), do sulfametoxazol-trimetoprim (bactrim), do lorazepam e do diazepam. A intoxicação por salicilato é frequentemente citada, mas é raramente observada no Brasil. A acidose metabólica ocorre porque o salicilato desacopla a fosforilação oxidativa mitocondrial. Além disso, o distúrbio é misto porque o salicilato age no centro respiratório, resultando no aumento da frequência respiratória, o que se traduz em alcalose respiratória^{3,22}.

Acidemia metabólica com anion gap normal (hiperclorêmica)

A acidemia metabólica com anion gap normal (hiperclorêmica) ocorre quando há perda do bicarbonato pelo sistema digestório ou renal ou quando o rim não consegue gerá-lo e formar a amônia ou regenerá-lo no ducto coletor. Essas situações da incapacidade da função renal para manter a homeostase ácido-base no organismo recebe o nome de acidose tubular renal^{3,26}.

As perdas do bicarbonato no sistema digestório ocorrem nos casos das diarreias originárias da parte alta do intestino delgado, nas fístulas pancreáticas e/ou biliares.

Para diferenciar o diagnóstico da acidemia metabólica hiperclorêmica por conta da perda do bicarbonato ou pela incapacidade do túbulo renal em gerar ou regenerar o bicarbonato, pode-se utilizar o cálculo do ânion gap urinário (U_{AG}) com a aplicação da fórmula:

$$U_{AG} = U_{Na} + U_K - U_{CI}$$

Assim, se a concentração do cloro na urina for superior à do sódio e à do potássio sugere-se a presença de outro cátion, como o NH₄⁺ e, por isso, o valor do U_{AG} é negativo. Essa situação é observada nos pacientes com falhas no sistema digestório, uma vez que a função tubular renal deles é normal. Por outro lado, os pacientes com acidose tubular renal que não sintetizam o amônio ou não conseguem regenerar o bicarbonato no ducto coletor apresentam o U_{AG} próximo a zero^{26,27}.

A acidose tubular renal pode ser adquirida ou hereditária e é classificada em:

- Acidose tubular renal proximal (tipo II).
- Acidose tubular renal distal (tipo I).
- Acidose tubular renal combinada (tipo III).
- Acidose tubular renal hipercalêmica (tipo IV)^{3,26}.

A acidose tubular renal proximal ocorre nos indivíduos que apresentam defeito na reabsorção do bicarbonato pelo túbulo proximal. Então, esses indivíduos apresentam acidemia metabólica com ânion gap normal associada à hipercloremia e à hipocalemia. A redução da concentração do K plasmático é explicada pelo aporte aumentado do bicarbonato de sódio aos segmentos distais do néfron, o que favorece a secreção do K+ (caliurese). Então a resposta da movimentação iônica (H+ por K+) nesses indivíduos fica prejudicada mesmo em presença da acidemia. Além disso, esses pacientes apresentam o pH urinário normal (5,5) porque a quantidade de bicarbonato filtrada está reduzida nas condições de acidemia e, por isso, o aporte de bicarbonato ao néfron distal é em quantidade suficiente para que ocorra a sua reabsorção no néfron distal. As causas mais frequentes da acidose tubular renal tipo II são as hereditárias (síndrome de Fanconi, hiperoxalúria primária), as drogas (acetazolamida, aminoglicosídeos), o mieloma múltiplo, as doenças de cadeia leve e a injúria renal aguda no enxerto renal de doador cadáver3,26.

A acidose tubular renal distal tipo I decorre da incapacidade do néfron distal em acidificar a urina. Como o defeito tubular não pode ser compensado por nenhum segmento adiante, o pH urinário é maior que 5,5. Além disso, a secreção e a eliminação do amônio ficam prejudicadas. Nesses indivíduos, observa-se também aumento na excreção urinária do cálcio, e, por isso, o diagnóstico de nefrocalcinose é frequente^{3,26}. A acidose tubular renal distal tipo IV (ATR tipo IV) é também denominada acidose tubular renal hipercalêmica. Nesses casos, as células intercalares do tipo A apresentam incapacidade em secretar H⁺ e K⁺, o que prejudica também a eliminação da amônia. As causas mais frequentes da acidose tubular renal distal tipo IV são as:

 A. drogas (inibidores da enzima de conversão da angiotensina I em II, amiloride, trimetropin, entre outras);

B. deficiências de mineralocorticoide como ocorrem na insuficiência adrenal primária (doença de Addison) e no hipoaldo-hiporeninêmico (diabete melito, nefrite intersticial, aids, lúpus eritematoso sistêmico)^{3,28}.

Por último, lembramos que os pacientes com neobexiga decorrente de cistectomia radical também podem apresentar acidose metabólica hiperclorêmica e hipercalêmica. O implante dos ureteres em alça intestinal para a criação da neobexiga favorece a absorção pelo epitélio intestinal dos íons presentes na urina. Assim, os ânions como o cloro são absorvidos em companhia do NH₄+ e do K+.

Alcalemia metabólica

A alcalemia metabólica primária é diagnosticada quando o pH sanguíneo estiver acima de 7,45 e a [HCO₃·] for maior que 24 mEq/L. Nesses casos, o aumento da pCO₂ (hipoventilação) é o mecanismo de compensação. Entretanto, a hipoventilação compensatória pode não ocorrer em condições normais porque a hipóxia se sobrepõe e estimula a respiração do indivíduo. Mas nos pacientes portadores de distúrbio no centro respiratório, como acontece na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a compensação por meio da hipoventilação ocorre. Nesses casos, parte da elevação da pCO₂ pode ser causada pelo não reconhecimento da alcalemia metabólica. Não é raro o clínico não perceber essa situação e a demora do diagnóstico correto muitas vezes resulta em suporte ventilatório desnecessário ao paciente.

O limite da retenção do CO₂ para efetuar a compensação da alcalemia metabólica primária pode ser calculado com a aplicação da fórmula a seguir:

$$pCO_2$$
 esperada = $15 + HCO_3^- \pm 2$

A alcalemia metabólica é geralmente acompanhada da hipocalemia em virtude das trocas iônicas (shifts celulares) entre os íons H⁺ e K⁺, na tentativa de normalizar o pH sanguíneo, e também pela perda urinária de K⁺ (caliurese), cujo mecanismo será mais bem explicado adiante³.

Como já descrevemos anteriormente, a alcalemia metabólica é sobretudo decorrente da perda excessiva de ácidos, sendo rara a situação em que ocorre a sobrecarga de álcalis. Mas há também os casos diagnosticados logo após a correção da hipercapnia e também as consequentes às hipocalemias graves. A depleção grave do K* é estímulo para a secreção da aldosterona e da amônia, o que acarreta caliurese e aumento da acidificação urinária.

Atualmente, as alcalemias metabólicas são classificadas em:

- Cloro sensível.
- Não sensível ao cloro ou resistente ao cloro.
- Decorrentes do excesso de administração ou de ingestão de bases^{29,30}.

Alcalemia metabólica cloro sensível

A alcalemia metabólica cloro sensível é consequente às perdas do cloro por causa:

- Extrarrenal, por conta dos vômitos, da sonda nasogástrica aberta, das diarreias originárias no íleo terminal e/ou no cólon.
- Renais em razão da diurese osmótica, do uso excessivo dos diuréticos que agem na porção espessa ascendente da alça de Henle e no túbulo distal e também das mutações genéticas nos transportadores da porção espessa ascendente da alça de Henle (síndrome de Bartter) e do túbulo distal (síndrome de Gitelman)^{29,30}.

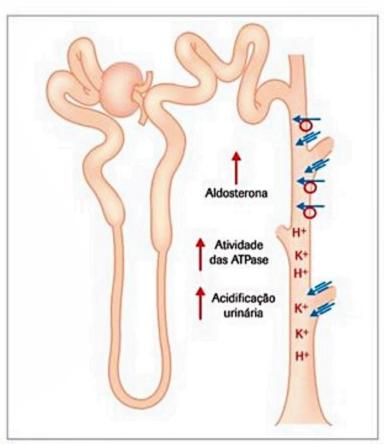
A manutenção da elevação da [HCO3-] na alcalemia metabólica do tipo cloro sensível envolve diversos mecanismos. Numa fase inicial, o rim tenta eliminar a alta [HCO₃-] através da célula intercalar B do ducto coletor, que expressa a pendrina (trocador cloro-bicarbonato) na face luminal e a H+-ATPase em sua face basal (Figura 2). Mas esse transportador necessita de cloro para o seu funcionamento na troca com o bicarbonato e por isso a eficiência desse mecanismo diminui ao longo do tempo se o cloro não for reposto. A deficiência do cloro também causa diminuição na atividade dos transportadores Na+, K+, 2Cl- e Na+Cl- expressos respectivamente na face luminal da porção espessa ascendente da alça de Henle e no túbulo distal. Então, o aporte de sódio e do fluido ao ducto coletor aumenta, o que resulta no estímulo da reabsorção do sódio pelos canais ENaC expressos na luz das células principais do ducto coletor. Esse transporte iônico gera luz negativa, o que favorece a secreção de prótons:

- Potássio pelos canais ROMK também expressos na luz das células principais.
- Hidrogênio pela ação da H⁺-ATPase na face luminal das células intercalares A (Figura 2)^{29,30}.

Assim, a alcalose metabólica mantém-se por conta da perda dos prótons na urina. Embora seja necessária a conservação dos íons hidrogênio no organismo, a acidificação urinária é estimulada e esse mecanismo recebe o nome de acidúria paradoxal. O aumento da acidificação urinária também decorre do aumento da síntese de amônia em razão da depleção de potássio causada pela caliurese intensa e aumento na secreção de aldosterona. Como ilustra a Figura 4, a aldosterona age no estímulo da atividade da Na+, K+-ATPase e da H+-ATPase e também estimula a síntese desses transportadores e a abertura dos canais ENaC.

Alcalemia metabólica não sensível ao cloro ou resistente ao cloro

A alcalemia metabólica não sensível ao cloro ou resistente ao cloro ocorre nos casos de excesso de mineralocorticoide ou por aparente excesso.



■ Figura 4. Participação da aldosterona na caliurese e na acidificação urinária. O excesso de mineralocorticoide ativa as ATPases presentes no ducto coletor, o que resulta na maior secreção de K* e H.

Nos casos de excesso de mineralocorticoide encontram-se as seguintes causas:

- Hiperaldosteronismo primário (tumor da adrenal - síndrome de Cohn).
- Hiperaldosteronismo secundário (estenose da artéria renal – hipertensão renovascular).
- Excesso de corticosteroide endógeno (tumor da hipófise – síndrome de Cushing).
- Excesso de corticosteroide medicamentoso (dexametasona, metilprednisolona).

O mineralocorticoide age nas células principais e nas intercalares do ducto coletor. Na primeira situação, há aumento da reabsorção de sódio e secreção de potássio, o que resulta em hipertensão arterial sistêmica associada à hipocalemia. Na segunda situação, há a acidúria paradoxal por conta do estímulo na secreção de hidrogênio, tanto por ação direta junto às H⁺-ATPases quanto pela ação indireta gerada pelo gradiente eletroquímico consequente à reabsorção de sódio nas células principais (Figura 4).

Nos casos de excesso aparente de mineralocorticoide encontram-se os indivíduos com as mutações genéticas do canal ENaC (pseudo-hiperaldosteronismo – síndrome de Liddle) e da inibição da desidrogenase 11-betaesteroide de causa genética (síndrome adreno-genital) ou adquirida (ingestão de licorices)³⁰.

Na síndrome de Liddle, os pacientes apresentam aumento da reabsorção de sódio no ducto coletor por conta da mutação genética do canal ENaC. Então, o gradiente eletroquímico gerado resulta em grandes perdas urinárias de potássio e hidrogênio. Além da alcalemia metabólica não sensível ao cloro, observa-se a hipocalemia e a hipertensão arterial sistêmica com valores baixos para a concentração da aldosterona e da renina no plasma^{30,31}.

Por conta do aumento do uso de chás feitos com ervas medicinais, a ingestão do licorice vem aumentando, e essa ação é a inibição da desidrogenase 11-betaesteroide (11-beta-HSD). Essa enzima é responsável pelo metabolismo dos costicosteroides nas células principais. Então, a inibição da 11-beta-HSD aumenta a concentração intracelular do corticosteroide, que por sua vez passa a interagir com o receptor do mineralocorticoide³⁰.

Alcalemia metabólica decorrente do excesso de administração ou de ingestão de base

A alcalemia metabólica devida ao excesso de administração ou de ingestão de bases não é frequente porque os rins são capazes de eliminar base apesar das limitações para tal em situações normais. Contudo, há necessidade de que esses pacientes não apresentem depleção do cloro ou do potássio. Por outro lado, os pacientes com insuficiência renal são os indivíduos que requerem especial atenção, uma vez que a sobrecarga de álcali no organismo não será eliminada, mesmo na situação de os estoques de cloro e potássio estarem dentro da normalidade³⁰.

Distúrbios do equilíbrio ácido-base do tipo misto

Como diz o nome, os distúrbios mistos são aqueles em que mais de um distúrbio está presente. Sabe-se que os distúrbios do equilíbrio ácido-base nem sempre têm apenas uma causa na prática médica. Então os distúrbios coexistem e numericamente podem se anular, como ocorre no cálculo da soma de vetores nos estudos da física. Assim, um paciente poderá apresentar uma gasometria numericamente considerada normal (pH entre 7,35 e 7,45; pCO₂ entre 35 e 40 mmHg e bicarbonato de sódio de 24 meq/L) e condições clínicas compatíves com o diagnóstico de vários distúrbios. Como mostra o exemplo da Tabela 2, a insuficiência renal está confirmada pela presença da oligoanúria e das elevações das concentrações plasmáticas de ureia e creatinina. Então, o paciente tem o diagnóstico de acidose metabólica, apesar de a gasometria não mostrar pH abaixo de 7,35 e bicarbonato abaixo de 24 meq/L. A explicação é de que esse paciente também apresenta alcalemia metabólica cloro sensível decorrente da sonda nasogástrica aberta e a gasometria foi colhida em um momento em que numericamente um distúrbio compensou numericamente o outro. Então, para diagnosticar se um paciente apresenta ou não distúrbio do equilíbrio ácido- -base é fundamental a interpretação da gasometria associada à história, ao exame físico do paciente, ao conhecimento da fisiologia, da fisiopatologia e também dos mecanismos de adaptação e dos limites da compensação3,11.

Outra consideração importante a respeito dos distúrbios mistos é que a associação de dois ou mais distúrbios poderá agravar a situação clínica do paciente. Por exemplo, se um paciente estiver em acidose metabólica e também apresentar uma acidose respiratória, a acidemia será muito mais grave do que no caso de distúrbio primário (Tabela 3).

Os limites de compensação (Tabela 1) para cada situação de distúrbio são fundamentais para o reconhecimento dos distúrbios mistos. Por exemplo, se um paciente com distúrbio metabólico não apresentar a pCO₂ esperada para a compensação, o diagnóstico é, então, de distúrbio misto (Tabela 4).

Tabela 2. Exemplo de distúrbio misto. Paciente em pós-operatório de cirurgia abdominal evoluindo com insuficiência renal aguda (ureia = 200 mg% e creatinina = 6,5 mg%) e necessitando de sonda nasogástrica aberta

15 C 10 C			
		Valores referência para a normalidade	
pH	7,44	7,35-7,45	
pO ₂	86,4 mmHg	80-100 mmHg	
pCO ₂	36,3 mmHg	35-40 mmHg	
HCO ₃ -	24 meq/L	24 meq/L	
Na+	126 meq/L	135-145 mEq/L	
K+	3,7 meq/L	3,5-5,5 mEq/L	
CI-	88 meq/L	95-105 mEq/L	

Tabela 3. Exemplo de distúrbio misto. Paciente extubado em pós-operatório de cirurgia abdominal evoluindo em sepse por conta de abscesso retroperitonial

ue auscessu	тепореновна		
		Valores referência para a normalidade	
pH	7,13	7,35-7,45	
pO ₂	40 mmHg	80-100 mmHg	
pCO ₂	58,8 mmHg	35-40 mmHg	
HCO ₃	18,6 meq/L	24 mEq/L	

Tabela 4. Exemplo de distúrbio misto. Paciente diabético com pneumonia

Address to the second		
		Valores referência para a normalidade
pH	7,24	7,35-7,45
pO ₂	89 mmHg	80-100 mmHg
pCO ₂	31 mmHg	35-40 mmHg
HCO3	13 meg/L	24 mEq/L
pCO ₂ espen	ado = 27,5	pCO ₂ esperado = 15 + HCO ₃ - ± 2

Diagnóstico

As acidemias respiratórias ocorrem quando a hipoventilação (aumento da pCO₂) se instala em decorrência de:

- Depressão do centro respiratório (sistema nervoso central).
 - Patologias neuromusculares.
 - Doenças da caixa torácica.
 - Pulmões.

Assim, o pH é inferior a 7,35 às custas da elevação da pCO₂ (superior a 40 mmHg) e a resposta secundária é a elevação da [HCO₃]. Esse aumento será às custas da capacidade renal em "regenerar" o bicarbonato nas células do néfron distal. Como já referido anteriormente, a resposta renal diante do distúrbio respiratório necessita de tempo e, por isso, os distúrbios respiratórios devem ser classificados em agudos ou crônicos.

Nos distúrbios respiratórios agudos, a variação da [HCO₃·] é de 1 mEq/L para cada variação de 10 mmHg da pCO₂. No entanto, nos distúrbios respiratórios crônicos, a variação da [HCO₃·] pode ser de 4 a 5 mEq/L para cada variação de 10 mmHg da pCO₂ (Tabela 5).

Tabela 5. Acidemia respiratória aguda (Paciente A) e crônica (Paciente B). Os dois pacientes apresentam-se em estado grave de hipoventilação (pCO₂ > 100 mmHg). Os dois pacientes têm indicação de ventilação mecânica. Mas o paciente A inspira maiores cuidados porque a acidemia é gravíssima (pH = 6,98). O paciente A encontra-se no limite máximo da compensação metabólica (HCO₃ = 28 meq/L), enquanto o paciente B, por se tratar de insuficiência respiratória crônica, consegue elevar a concentração do bicarbonato plasmático a 36,4 meq/L. Assim, a acidemia do paciente B é menos intensa do que a do Paciente A.

Paciente A Asmático		Paciente B Polirradicu	
Nebulizaçã	o de O ₂	Nebulização	de O ₂
pH	6,98	pH	7,18
pO ₂	120 mmHg	pO ₂	135 mmHg
pCO ₂	110 mmHg	pCO ₂	105 mmHg
HCO,	28 mEq/L	HCO ₃ -	36,4 mEq/L

As alcalemias respiratórias ocorrem quando a frequência respiratória se eleva, observando-se hiperventilação (diminuição da pCO₂). Entre as diversas causas pode-se citar:

- Hipóxia numa fase inicial.
- Febre.
- Ansiedade.
- Doenças cerebrais (tumores, meningites, encefalites).
 - Cirrose hepática.
- Diminuição do espaço pulmonar na caixa torácica decorrente do aumento do volume abdominal (gestação, ascite, distensão por íleo).
- Mau ajuste dos parâmetros dos respiradores nos pacientes submetidos à ventilação mecânica.

Assim, o pH é superior a 7,45 por causa da diminuição da pCO₂ (inferior a 40 mmHg). A resposta compensatória é da redução da [HCO₃] no plasma. Como já referido anteriormente, o organismo necessita de tempo para os ajustes de compensação metabólica e, portanto, o retorno da [HCO₃] para os valores da normalidade não é imediato. Os rins não apresentam grande eficiência para a eliminação da base porque o produto do metabolismo é ácido. A Tabela 6 exemplifica a situação de alcalemia respiratória aguda na qual o pH já se encontra elevado (pH = 7,56) porque o limite de compensação metabólica já foi atingido (HCO₃⁻ = 21 mEq/L).

Tabela 6. Alcalemia respiratória aguda. Paciente sob ventilação mecânica mal ajustada Valores referência para a normalidade pH 7,35-7,45 7,56 pO_2 169 mmHg 80-100 mmHg pCO, 25 mmHg 35-40 mmHg HCO, 21 mEg/L 24 mEq/L

As acidemias metabólicas são reconhecidas pelo pH abaixo de 7,35 e pela [HCO₃] menor que 24 mEq/L. A resposta secundária é o aumento da frequência respiratória (pCO₂ < 35 mmHg). Como já referido, os dados clínicos do paciente associados ao cálculo da pCO2 esperada permitem o diagnóstico correto. Como mostra o exemplo da Tabela 7, os dois pacientes apresentam acidemia metabólica (pH abaixo de 7,35 e HCO₃⁻ plasmático menor que 24 mEq/L) e diminuição da pCO₂. Ao se calcular a pCO₂ esperada para o paciente C, obtém-se o valor de 23,8 mmHg, que é numericamente semelhante ao medido. Então nesse caso a redução da pCO2 deve ter sido apenas para a compensação do distúrbio metabólico. Assim, o diagnóstico mais provável é o de acidemia metabólica primária em consequência à cetoacidose diabética. Entretanto, a pCO₂ esperada para o paciente D é de 27,5 mmHg e a medida de 31 mmHg. Nesse outro caso, embora o valor de 31 mmHg da pCO₂ seja inferior aos valores ditos normais (35 a 40 mmHg), o diagnóstico da hipoventilação por causa da broncopneumonia é feito. Portanto, o paciente D apresenta distúrbio misto: acidose metabólica consequente à cetoacidose diabética associada à acidose respiratória devida à broncopneumonia.

Tabela 7. Acidemia metabólica devida a distúrbio primário (Paciente C) e por distúrbio misto (Paciente D) em pacientes com diabete melito

Paciente C		Paciente D		
Interrupção	de insulina	Broncopne	umonia	
pH	7,25	pH	7,24	
pO ₂	89 mmHg	pO ₂	89 mmHg	
pCO ₂	23,2 mmHg	pCO ₂	31 mmHg	
HCO,	10,5 mEq/L	HCO3	13 mEq/L	

O diagnóstico das acidemias metabólicas também requer a determinação do cloro plasmático. Assim, as acidemias metabólicas são diagnosticadas como normoclorêmicas (ânion gap elevado) e hiperclorêmicas (ânion gap normal).

O paciente em descompensação por cetoacidose diabética (paciente C), exemplificado na Tabela 7, apresenta no plasma: Na = 132 mEq/L, Cl⁻ = 96,5 mEq/L e HCO₃⁻ = 10,5 mEq/L. A cetoacidose diabética é causa de acidemia metabólica por elevação do ânion gap. Nesse caso, o cálculo do ânion gap é de 25, o que confirma o diagnóstico de acidemia metabólica por elevação do ânion gap. Nos casos de acidemia metabólica com ânion gap normal, a dosagem do sódio, do potássio e do cloro na urina permite o cálculo do ânion gap urinário e a distinção entre a causa renal e o sistema digestório.

Como já descrito anteriormente, o conceito de ânion gap urinário ($U_{AG} = U_{Na} + U_K - U_{Cl}$) pode auxiliar no reconhecimento da perda de bicarbonato pelo sistema digestório (nos casos em que a história de diarreia ou de outras perdas não esteja caracterizada) dos defeitos de acidificação do néfron distal e, portanto, na eliminação do amônio. Os pacientes com perda de bicarbonato pelas fezes sintetizam e eliminam o amônio. Então, o ânion gap urinário é negativo porque a quantidade de cloro eliminada na urina está acompanhada do amônio. Para uma melhor compreensão, veja os exemplos dos pacientes E e F na Tabela 8.

■ Tabela 8. Acidemia metabólica com ânion gap normal provavelmente por causa de perda de bicarbonato pelo sistema digestório (Paciente E) e provável acidose tubular renal (Paciente F)

	Paciente E	Paciente F
pH	7,20	7,30
pO ₂	103 mmHg	100 mmHg
pCO ₂	45 mmHg	41 mmHg
HCO3	18 mEq/L	20 mEq/L
Na+	145 mEq/L	144 mEq/L
CI-	115 mg%	112 mg%
Creatinina	0,6 mg%	0,8 mg%
Anion gap	12	12

O paciente E procurou atendimento médico por causa de uma crise asmática. A radiografia do tórax estava normal, e o hemograma não mostrou infecção. A análise conjunta da história clínica e dos exames laboratorias (Tabela 8) do paciente E nos permite o diagnóstico de acidemia mista (respiratória pela crise asmática e metabólica a ser esclarecida) e a dosagem do cloro plasmático mostrouse elevada (115 mEq/L). Então, o cálculo do ânion gap urinário pode ser útil para avaliar rapidamente se o paciente é capaz ou não de sintetizar e eliminar o amônio. Nesse caso, o ânion gap urinário foi de -24 mEq/L (U_{Na} = 29 mEq/L, U_{K} = 51 mEq/L e U_{CI} = 104 mEq/L), o que sugere que o paciente E sintetiza e elimina o amônio, e que o sistema digestório deve ser investigado.

O paciente F tem aids e sofre um ferimento abdominal no andar supramesocólico por arma de fogo. Embora a função renal se mantivesse estável e dentro da normalidade, o paciente evoluiu no pós-operatório em acidemia metabólica com ânion gap normal, hipercloremia (Cl⁻ = 112 mEq/L) e hipercalemia (K⁺ = 7,5 mEq/L). No 5º dia do pós-operatório, ele é reoperado por causa da possibilidade de fístula digestiva alta, a qual não foi confirmada, e o cálculo do ânion gap urinário foi zero (U_{Na} = 9 mEq/L, $U_K = 31$ mEq/L e $U_{Cl} = 40$ mEq/L). Portanto, o íon amônio não está presente nessa urina e a acidemia metabólica com ânion gap normal provavelmente pode estar relacionada à acidose tubular renal devida à aids e não necessariamente por causa de algum problema no sistema digestório.

No envelhecimento também se observa acidemia metabólica com ânion gap normal decorrente da incapacidade renal de eliminar com eficiência a sobrecarga dos ácidos gerados na dieta.

As alcalemias metabólicas são diagnosticadas quando o pH do sangue estiver acima de 7,45 e a [HCO,] acima de 24 mEq/L. A compensação ventilatória só ocorre se o paciente apresentar distúrbio no centro respiratório, como ocorre na doença pulmonar obstrutiva crônica (Tabela 9). Observam-se os valores elevados da pCO₂, cuja causa provável é a tentativa de compensação à alcalemia metabólica e não por conta de um distúrbio respiratório primário. Esse diagnóstico baseia-se na observação do pH alcalino. Portanto, trata-se de uma alcalemia metabólica cuja pCO₂ esperada é de 54 a 58 mmHg. Essa paciente havia recebido manitol no intraoperatório e por isso apresentou depleção de vários íons (Na $^+$ = 126 mEq/L; K $^+$ = 3,4 mEq/L; Cl⁻ = 87 mEq/L). Quando se administrou o soro fisiológico (cloreto de sódio) e KCl, observou-se a correção da alcalemia metabólica e a redução da pCO₂.

As alcalemias metabólicas podem ser cloro-resistentes, cujo mecanismo é o excesso de mineralocorticoide. A Tabela 10 exemplifica um caso em que um paciente portador de DPOC sob tratamento de corticosteroide desenvolve alcalemia metabólica. Esse paciente apresenta os seguintes resultados para os eletrólitos: Na⁺ = 143 mEq/L, $K^+ = 3.8 \text{ mEq/L}$ e $Cl^- = 100 \text{ mEq/L}$. Observa-se que o paciente H não apresentou mecanismo de compensação respiratória (a pCO₂ esperada seria de 54 a 48 mmHg), provavelmente porque ele estava sob ventilação mecânica controlada.

Tratamento

Em todas as situações de distúrbio do equilíbrio ácido-base é importante o correto diagnóstico para que medidas sejam adotadas com o intuito de remover a causa. Nos distúrbios respiratórios, muitas vezes é necessária a intubação orotraqueal do paciente para que a ventilação mecânica seja iniciada. A correção da hipoventilação é

Tabela 9. Alcalemia metabólica cloro sensível com retenção de CO, na tentativa de compensação

THE STATE OF THE S		
	Paciente G	
		Após infusão de SF e KCl
pH	7,50	7,45
pO ₂	73 mmHg	70 mmHg
pCO ₂	54 mmHg	38 mmHg
HCO3	41 mEq/L	28 mEq/L

Tabela 10. Alcalemia metabólica em indivíduo DPOC (Paciente H) sob tratamento com corticosteroide Paciente H Após 250 mg de acetazolamida pH 7,62 7.56 pO_2

125 mmHg

41 mmHg

37 meq/L

124 mmHg

40 mmHg

41 meq/L

pCO,

HCO,

imediata. Então, nas situações de acidemia respiratória crônica, é frequente a mudança brusca do padrão ácido- -base do paciente. Como está exemplificado na Tabela 5, o paciente apresenta elevação da [HCO3] em resposta à acidemia respiratória. Ao se instalar a ventilação mecânica, a acidemia é prontamente corrigida, mas a [HCO₃*] continuará elevada no plasma e o paciente passa a apresentar alcalemia metabólica. Da mesma maneira que o sistema renal necessita de tempo para que o bicarbonato seja regenerado para a correção da acidemia, também é necessário tempo para que o sistema renal elimine o excesso do bicarbonato no organismo. O tratamento da alcalemia metabólica pós-hipercapnia é monitoração com gasometria e dosagem do cloro e potássio plasmático a cada 4 horas. Na situação em que houver hipocloremia, recomenda-se a expansão com soro fisiológico e a administração de K⁺, se necessário.

Nos distúrbios metabólicos decorrentes da cetoacidose diabética, recomenda-se a administração rápida de insulina e a reposição das perdas hidroeletrolíticas. Apenas a administração de pequenas quantidades de bicarbonato de sódio deverá ser feita se o pH for inferior a 7,13,32.

Não se recomenda a administração de bicarbonato de maneira aleatória para o tratamento da acidemia lática. A depressão miocárdica, o aumento da produção do CO2, a hipertonicidade plasmática e a sobrecarga de sódio são os fatores associados ao aumento da morbidade nesses casos. A solução de bicarbonato de sódio interfere na reação de cascata da glicólise, aumentando a produção do lactato. De maneira empírica, adotou-se, então, o valor do pH inferior a 7,2 para a administração de pequenas quantidades de bicarbonato de sódio (60 a 100 mEq). O mais importante é realizar um conjunto de medidas para tratar a causa da acidose lática e, se necessário, indicar diálise^{3,23,33}.

Na situação de acidemia metabólica decorrente de insuficiência renal, a diálise é a maneira eficaz para a remoção dos ânions orgânicos e inorgânicos. Nos casos em que estiver presente a insuficiência hepática concomitante à insuficiência renal, recomenda-se a diálise com banho de bicarbonato32.

Na doença renal crônica, recomenda-se que o bicarbonato plasmático seja mantido em valores próximos a 22 mEq/L. A suplementação com bicarbonato não é recomendada aos pacientes oligoanúricos, edemaciados e hipertensos. Contudo, os pacientes portadores de doença tubular e as crianças devem receber a suplementação de bicarbonato33.

Nas intoxicações por ânions exógenos, deve-se suspender de imediato as medicações, principalmente as que tiverem o propilenoglicol como veículo. Entre esses medicamentos, pode-se citar: nitroglicerina (tridil), sulfametoxazol-trimetoprima (bactrim), lorazepam e diazepam.

O tratamento das acidemias metabólicas com ânion gap normal requer a reposição do bicarbonato perdido, que poderá ser feita por meio da administração de bicarbonato de sódio ou de fórmulas preparadas com citrato de sódio^{3,22,26,32}.

O tratamento das alcalemias metabólicas do tipo cloro sensível é feito pela reposição do cloro por meio da administração do soro fisiológico e da reposição do K^{+1,30}.

O tratamento das alcalemias metabólicas resistentes ao cloro pode ser feito por meio do bloqueio da síntese da aldosterona ou do seu receptor, como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina I em angiotensina II (captopril, lisinopril e outros) ou o bloqueador do receptor da aldosterona (espironolactona). Em certos casos, pode-se recorrer também a pequenas doses de acetazolamida (diamox), que é um inibidor da anidrase carbônica que produz bicarbonatúria. A Tabela 10 exemplifica um caso em que se optou pela prescrição de uma pequena dose do inibidor da anidrase carbônica em razão da gravidade da alcalemia metabólica. Após 2 horas da administração da acetazolamida, observa-se redução do valor do pH sanguíneo e melhora da alcalemia metabólica grave em que o paciente se encontrava.

Na síndrome de Liddle, recomenda-se a prescrição de amilorida (diurético que inibe o canal ENaC) associada à espironolactona (aldactone). Nas situações de excesso na ingestão de licorice, deve-se suspender imediatamente os chás e prescrever a espironolactona (aldactone) até a correção dos distúrbios.

O tratamento da alcalemia metabólica por conta do excesso de administração ou de ingestão de bases é a diálise no caso de insuficiência renal.

Referências bibliográficas

- Seifter JL. Acid-base disorders. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil medicine, 23. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 847-58.
- Valtin H, Schafer JA. H+ balance. In: Valtin H, Schafer JA, eds. Renal function, 3. ed. Boston: Little, Brown and Company; 1995. p. 183-208.
- Du Bose Jr TD. Acid-base disorders. In: Brenner BM, ed. The kidney, 6. ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 2000; p. 925-97.

- Stewart PA. Independent and dependent variables of acid-base control. Resp Physiol. 1978;33:9-26.
- Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. Can J Physiol Pharmacol. 1983;61:1444-61.
- Sirker AA, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Acid-base physiology: the "traditional" and the "modern" approaches. Anaesthesia. 2002;57:348-56.
- Fencl V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:2246-51.
- Kellum JA. Clinical review: Re-unification of acid-base physiology. Critical Care. 2005;9(5):500-7.
- Kurtz I, Kraut J, Ornekian V, Nguyen MK. Acid-base analysis: a critique of the Stewart and bicarbonate-centered approaches. Am J Physiol. 2008;294(5):F1009-31.
- Dubin A, Menises MM, Masevicius FD, Moseinco MC, Kutscherauer DO, Ventrice E, et al. Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. Crit Care Med. 2007;35:1254-70.
- Adrogué HJ, Gennari FJ, Galla JH, Madias NE. Assessing acid-base disorders. Kidney Int. 2009;76:1239-47.
- Adrogué HJ, Madias NE. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. Am J Med. 1981;71:456-67.
- Schwartz WB, Ørning KJ, Porter R. The internal distribution of hydrogen ions with varying degrees of metabolic acidosis. J Clin Invest. 1957;36:373-82.
- Madias NE, Bossert WH, Adrogué HJ. Ventilatory response to chronic metabolic acidosis and alkalosis in the dog. J Appl Physiol. 1984;56:1640-6.
- Schear L, Brandman IS. Hypoxia and hypercapnia caused by respiratory compensation for metabolic alkalosis. Am Rev Resp Dis. 1973;107:836-41.
- Bear R, Goldstein H, Phillipson E, et al. Effects of metabolic alkalosis on respiratory function in patients with chronic obstructive lung disease. Canad Med Assoc J. 1977;117:900-3.
- Javaheri S, Kazemi H. Metabolic alkalosis and hypoventilation in humans. Am Rev Respir Dis. 1987;136:1011-6.
- 18. Galla JH. Metabolic alkalosis. J Am Soc Nephrol. 2000;11:S369-S375.
- Wagner CA, Devuyst O, Bourgeois S, Mohebbi N. Regulated acid-base transport in the collecting duct. Pflugers Arch – Eur J Physiol. 2009;458:137-56.
- Helou CMB, de Araujo M, Seguro AC. Effect of low and high potassium diets on H+-K+-ATPase activities in the rat inner medullary collecting duct cells. Renal Physiol Biochem. 1994;17(1):21-6.
- Simpson AM, Schwartz GJ. Distal renal tubular acidosis with severe hypokalaemia, probably caused by colonic H+-K+-ATPase deficiency. Arch Dis Child. 2001;84:504-7.
- Adrogué HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. First of two parts. N Engl J Med. 1998;338:26-34.
- Madias NE. Lactic acidosis. Kidney Int. 1986;29:752-74.
- Luft FC. Lactic acidosis update to for critical care clinicians. J Am Soc Nephrol. 2001;12:S15-S19.
- 25. Lebovitz HE, Diabetic ketoacidosis, Lancet, 1995;345;767-72.
- Soriano JR. Renal tubular acidosis: the clinical entity. J Am Soc Nephrol. 2002;13:2160-70.
- Batlle DC, Hizon M, Cohen E, Gutterman C, Gupta R. The use of the urinary anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. N Engl J Med. 1988;318:594-9.
- DuBose Jr TD. Hyperkalemic hyperchloremic metabolic acidosis: pathophysiologic insights. Kidney Int. 1997;51(2):591-602.
- Luke RG, Gall JH. It is chloride depletion alkalosis, not contraction alkalosis. J Am Soc Nephrol. 2012;23:204-7.
- Gennari FJ. Pathophysiology of metabolic alkalosis: a new classification based on the centrality of stimulated collecting duct ion transport. Am J Kidney Dis. 2011;58:626-36.
- Scheinman SJ, Guay-Woodford LM, Thakker RV, Warnock DG. Genetic disorders of renal electrolyte transport. N Engl J Med. 1999;340:1177-87.
- Sabatini S, Kurtzman NA. Bicarbonate therapy in severe metabolic acidosis. J Am Soc Nephrol 2009;20:692-5.
- Helou CMB. Diretrizes brasileiras de doença renal crônica: potássio e bicarbonato. Jornal Brasileiro de Nefrologia. 2004;26(Supl. 1):22-5.



Avaliação Clinicolaboratorial do Paciente com Doença Renal

Ligia Costa Battaini Vivian Lumi Onusic

SUMÁRIO

Introdução, 572

Síndromes renais, 572

Insuficiência renal, 572

Doenças tubulointersticiais, 573

Doenças vasculares, 574

Síndrome nefrótica, 574

Síndrome nefrítica, 574

Anamnese, 574

Sinais e sintomas que podem sugerir doença renal, 574

Procedência, 574

História pregressa, 574

História familiar, 575

Anamnese direcionada ao aparelho urinário, 575

Distúrbios miccionais, 575

Alterações de volume urinário, 575

Alterações das características da urina, 575

Exame físico, 575

Olhos, 575

Pele, 576

Sistema nervoso, 576

Sistema cardiovascular, 576

Pulmões, 576

Abdome, 576

Extremidades, 576

Avaliação laboratorial na doença renal, 576

Taxa de filtração glomerular, 576

Alternativas para medir a taxa de filtração glomerular, 576

Equações para estimar a taxa de filtração glomerular com o uso

da creatinina sérica, 577

Urinálise, 577

Exame microscópico do sedimento urinário, 578

Hematúria, 579

Proteinúria, 579

Exames de imagem, 579

Referências bibliográficas, 581

Introdução

A doença renal é definida como uma alteração da estrutura ou função do rim com implicações para a saúde do indivíduo¹. Essas alterações podem ocorrer de maneira abrupta ou insidiosa, ser autolimitadas ou se desenvolver ao longo dos anos.

Pacientes com disfunção renal podem ser assintomáticos e ter o diagnóstico estabelecido em achados de exames de rotina ou apresentar uma variedade de manifestações clínicas. Os sinais e sintomas estão na maioria das vezes relacionados à redução da capacidade dos rins de regular a depuração de escórias nitrogenadas, ao processamento de água e eletrólitos, ao equilíbrio ácido-base, ao metabolismo do cálcio e fósforo, à pressão arterial e à síntese de hormônios como a eritropoetina ou à ativação da vitamina D².

O diagnóstico da doença renal pode ser estabelecido, em parte dos casos, por meio de uma história clínica e exame físico detalhados. Exames laboratoriais séricos e urinários, exames de imagem, testes sorológicos e biópsia renal, quando indicados, auxiliam na investigação etiológica.

Síndromes renais

A doença renal pode ser dividida em grandes categorias sobrepostas, que são utilizadas para caracterizar as síndromes renais mais comuns². O diagnóstico diferencial deve ser considerado de forma sistemática, a fim de abordar todos os fatores que possam contribuir para a alteração renal.

Insuficiência renal

A insuficiência renal é caracterizada pelo declínio da filtração glomerular ou por lesão à estrutura do aparelho urinário. A determinação da duração da doença tem um papel importante no auxílio ao diagnóstico etiológico, bem como na proposta terapêutica e na predição da evolução da função renal. No passado, os termos "insuficiência renal aguda" e "insuficiência renal crônica" eram usados para descrever diversas manifestações da doença renal. Porém, muitos pacientes não apresentavam falência renal e sim doença leve a moderada. Por isso, uma nova nomenclatura mais uniforme e específica foi criada nos consensos atuais. No momento, o termo "insuficiência renal aguda" foi substituído por "injúria renal aguda" (IRA), e

"doença renal crônica" (DRC) substituiu os termos "falência renal crônica" ou "insuficiência renal crônica"³.

Fazer essa diferenciação acurada requer a disponibilidade de dados anteriores para comparação e estabelecimento de uma linha evolutiva. Na ausência de dados laboratoriais ou de imagem prévios, a anamnese e o exame físico podem auxiliar nesse processo. No entanto, é importante notar que nenhum exame laboratorial, sérico ou urinário, diferencia inequivocamente a IRA da DRC.

De acordo com os últimos consensos publicados pelo Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), em 2012, as definições de IRA são^{1,4}:

- Aumento de creatinina sérica (SCr) ≥ 0,3 mg/dL em 48 h; ou
- Aumento da SCr em ≥ 1,5 vez a SCr basal, que ocorreu nos últimos 7 dias; ou
- Diminuição do volume urinário < 0,5 mL/kg/h por 6 horas.

A classificação tradicional divide a IRA em pré-renal, intrarrenal ou intrínseca e pós-renal. As alterações pré-renais geralmente são secundárias à hipovolemia ou à diminuição da pressão arterial efetiva e, no contexto da IRA, são responsáveis por cerca de 60 a 70% dos casos extra-hospitalares. A pós-renal está relacionada com a presença de fatores que causam obstrução bilateral ao fluxo urinário (ou unilateral nos casos de rim único). A renal, ou intrínseca, causa mais comum de IRA intra-hospitalar, deve ser considerada de acordo com cada componente anatômico do rim (vascular, glomerular, tubular e intersticial) e abrange tanto doenças primárias do rim como doenças sistêmicas com acometimento renal⁵ (Quadro 1).

Já a DRC, segundo o KDIGO, é definida como alteração na estrutura ou função renal, presente por um período maior que 3 meses, com implicações para a saúde. As possíveis alterações são:

- RFG < 60 mL/min/1,73 m².
- Albuminúria ≥ 30 mg/24 h.
- Alterações do sedimento urinário.
- Alterações eletrolíticas decorrentes de alterações tubulares.
 - Alterações histológicas.
 - Alterações estruturais vistas em exame de imagem.
 - História de transplante renal.

As principais etiologias da DRC no Brasil são a hipertensão arterial sistêmica (HAS), seguida por diabete melito (DM), glomerulonefrite crônica (GNC) e doença renal policística autossômica dominante (DRPAD), segundo o censo de 2013 da Sociedade Brasileira de Nefrologia⁶ (Figura 1).

Doenças tubulointersticiais

O acometimento tubulointersticial pode ser decorrente de patologias primárias do rim, como as tubulopatias congênitas (síndrome de Bartter e síndrome de Gitelman), as doenças císticas como a DRPAD e o rim esponja medular. Podem ainda ser secundárias a doenças sistêmicas como síndrome de Sjögren, sarcoidose e

Quadro 1. Etiologia das doenças renais

Pré-renal

Hipovolemia:

- Perda intestinal fístulas gastrintestinais, diarreia ou vômitos
- Perda renal abuso de diuréticos, diurese osmótica, diabete insípido nefrogênico, poliúria pós-desobstrução
- · Perda para o terceiro espaço queimaduras, pancreatite
- Sangramentos maciços

Diminuição da perfusão renal: sepse, insuficiência cardíaca (síndrome cardiorrenal), insuficiência hepática (síndrome hepatorrenal).

Diminuição da perfusão capilar glomerular: inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), anti-inflamatórios não hormonais (AINH)

Pós-renal

Obstruções extrínsecas:

- Hiperplasia prostática benigna
- Tumores pélvicos e abdominais
- · Fibrose de retroperitônio

Obstruções intraluminais:

- Litíase renal bilateral
- Carcinoma de bexiga

Obstruções intratubulares - precipitação de cristais insolúveis:

- Cristais de ácido úrico
- Cristais de oxalato de cálcio
- · Medicações: aciclovir, sulfonamidas, indinavir

Renal

Vasculares:

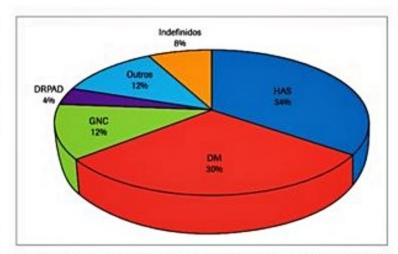
- Vasculites de vasos pequenos e médios
- Microangiopatia trombótica
- Tromboembolismo renal
- Esclerodermia
- Eclâmpsia

Glomerulares:

Glomerulonefrite rapidamente progressiva

Tubulointersticiais:

- Nefrite intersticial causada por drogas, toxinas, refluxo vesicoureteral ou doenças sistêmicas
- · Necrose tubular aguda
- Isquemia e inflamação: sepse, cirurgias, hipoperfusão
- · Toxinas: drogas, contraste, animais peçonhentos



■ Figura 1. Principais causas de doença renal crônica com base nos pacientes em diálise segundo o censo de 2013 da Sociedade Brasileira de Nefrologia. Hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabete melito (DM), glomerulonefrite crônica (GNC) e doença renal policística autossômica dominante (DRPAD).

mieloma múltiplo; ao uso de determinadas medicações como anti-inflamatórios não hormonais (AINH) e classes específicas de antibióticos, todos eles levando à nefrite intersticial, aguda ou crônica. As doenças tubulointersticiais se manifestam de diversas maneiras, de acordo com o local específico do acometimento e o seu tempo de evolução: distúrbios hidroeletrolíticos e ácido-base, proteinúria, IRA ou DRC.

Doenças vasculares

Os vasos renais podem ser acometidos por doenças sistêmicas, levando a alterações estruturais que desencadeiam uma série de sinais e sintomas como a hipertensão arterial sistêmica e a insuficiência renal. A estenose de artéria renal pode ser causada por diversas patologias, entre elas a displasia fibromuscular, que acomete principalmente mulheres entre 20 e 50 anos de idade, a doença aterosclerótica, mais comum em pacientes que estão acima da quinta década de vida e as doenças autoimunes, como a arterite Takayasu. A microangiopatia trombótica é encontrada na síndrome hemolítica urêmia (SHU), na púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), na hipertensão acelerada maligna e nas doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico (LES) e síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF).

Síndrome nefrótica

Manifestação das doenças que cursam com acometimento glomerular, perda de proteína na urina acima de 3,5 g/dia, hipoalbuminemia (albumina < 3,0 g/dL) e aumento das taxas lipídicas. Pode ocorrer em doenças primárias do rim como na doença de lesões mínimas (DLM), causa mais comum de síndrome nefrótica na infância e na glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), principal causa de síndrome nefrótica em adultos no Brasil, segundo os dados do Registro Paulista de Glomerulopatias7. Doenças sistêmicas como o DM em fase mais avançada e o LES também são causas de síndrome nefrótica. A perda de grande quantidade de proteína na urina pode levar a um estado edematoso generalizado (anasarca), predispor a infecção e estados de hipercoagulabilidade. Se não tratada adequadamente, pode levar à deterioração progressiva da função renal.

Síndrome nefrítica

Manifestação das glomerulonefrites caracterizada pela presença de hematúria e hipertensão arterial e, por vezes, edema. Nesse grupo encontramos, entre outras patologias, a nefropatia da IgA, glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e as vasculites ANCA-relacionadas. Nos casos em que ocorre rápida perda de função renal estamos diante da glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP), que requer rápido diagnóstico e tratamento para evitar perda permanente da função renal.

Anamnese

Diante da suspeita de doença renal, deve-se obter uma história clínica completa buscando sinais e sintomas de alteração da função renal, duração da doença e possíveis causas.

Sinais e sintomas que podem sugerir doença renal

O paciente pode estar completamente assintomático ou apresentar-se gravemente enfermo. A sintomatologia da doença renal é por vezes inespecífica e pode ser atribuída a outras disfunções orgânicas. Por sua potencial gravidade, sempre se deve estar alerta à possibilidade de alteração da função renal como fator causal do quadro apresentado⁸ (Quadro 2).

Inespecíficos	Fadiga e fraqueza intensa
Neurológicos	Encefalopatia, convulsão, neuropatia periférica e cefaleia
Cardiopulmonares	Descontrole pressórico, congestão, tosse, dispneia, hemoptise e derrame pericárdico
Gastrintestinais	Anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, sangramento gastrintestinal e hálito urêmico
Muscular	Fraqueza muscular, dor articular e periarticular
Urinários	Disúria, diminuição do débito urinário, alteração da cor ou odor da urina Urina espumosa
Pele	Prurido, necrose, vasculite e desidratação

Procedência

Algumas doenças que cursam com acometimento renal são mais comuns em determinadas áreas geográficas.
O local de procedência do paciente, sua cidade de origem
e o relato de viagens recentes auxiliam no diagnóstico.
Pacientes provenientes da região Nordeste, de área endêmica de esquistossomose, que se apresentam com perda
gradual da função renal, sedimento urinário com proteinúria e hematúria podem ter como causa da disfunção
renal uma GNMP secundária à esquistossomose. Já um
paciente que dá entrada no pronto-atendimento com quadro de hemorragia alveolar e insuficiência renal, proveniente de uma região onde houve enchentes, deve ter entre os diagnósticos diferenciais a síndrome de Weil,
decorrente da infecção pela leptospirose.

História pregressa

- Doenças preexistentes: a presença de doenças sistêmicas como DM, HAS e doenças reumatológicas deve ser sempre lembrada como fator etiológico da alteração renal.
- Medicações: o uso crônico de medicações como AINH ou uso de antibióticos como as quinolonas pode

ser causa de alterações renais secundárias a nefrite intersticial. Os diuréticos podem causar desidratação com piora de função renal por hipovolemia. Outras medicações, como o antiviral aciclovir, levam à deposição intratubular de cristais insolúveis, causando obstrução ao fluxo urinário.

História familiar

A presença de doença genética na família deve chamar atenção para investigação adequada. Familiares com história de perda auditiva e doença renal crônica sugerem doença de Alport. Já aqueles com aumento do volume renal pela presença de cistos devem ser investigados para DRPAD. Tubulopatias hereditárias são causa de distúrbios hidroeletrolíticos e perda urinária de eletrólitos em crianças e adolescentes.

Anamnese direcionada ao aparelho urinário

A história clínica direcionada ao aparelho geniturinário identifica os principais sintomas das afecções do trato urinário.

Distúrbios miccionais

- Disúria: dor ou desconforto ao urinar. Pode representar infecção do trato urinário e processos obstrutivos ou inflamatórios da bexiga e da uretra. A disúria presente no início da micção é sintoma mais frequente de acometimento uretral, a dor mais proeminente no final da micção tem origem vesical.
- Polaciúria: aumento da frequência das micções, geralmente com volume diminuído. Um adulto saudável urina em torno de 5 a 6 vezes durante o dia com um volume estimado de 300 mL por micção. Representa um processo infeccioso ou inflamatório do trato urinário baixo bexiga e uretra.
- Urgência miccional: desejo forte e incontrolável de urinar. Associado a processos infecciosos ou inflamatórios do trato urinário.
- Esforço: dificuldade de esvaziamento vesical que pode ser secundário a alterações neurológicas (bexiga neurogênica), processos inflamatórios ou infecciosos e, mais comumente, a processos obstrutivos do trato urinário.
- Retenção urinária: incapacidade de eliminar a urina presente na bexiga. Encontrado em pacientes internados, com uso de sonda vesical de demora por um longo período; pacientes com acometimento inflamatório ou infeccioso do trato urinário; alterações neurológicas; processos obstrutivos como hiperplasia prostática ou presença de cálculo na uretra.
- Incontinência: perda involuntária de urina. Incompetência do esfincter vesical.
- Noctúria: micção noturna. Uma pessoa saudável urina até duas vezes durante a noite. O aumento da frequência pode refletir diminuição da autonomia miccional ou aumento do volume urinário noturno. Ocorre nos casos de hiperplasia prostática, em que há diminuição da capacidade funcional da bexiga. Pacientes hipervolêmi-

cos apresentam mobilização do edema durante a noite e, consequentemente, aumento do volume arterial efetivo, da filtração glomerular e da produção de urina.

Micção involuntária e inconsciente não deve ser confundida com incontinência, que é perda e não micção. Fisiológica até os 4 anos, passa a ser patológica a partir dessa faixa etária. Pressupõe-se ausência de doença do trato urinário, estando relacionada apenas a fatores neuropsicogênicos. Possui caráter hereditário e é atribuída a um atraso de mielinização das fibras nervosas envolvidas no arco reflexo da micção.

Alterações de volume urinário

O volume urinário varia de 1 a 2 L por dia. Vários fatores ambientais influenciam no volume final, como: hidratação, uso de diuréticos, ingestão hídrica, atividade física, exposição ao sol.

- Poliúria: aumento do volume urinário. Pode decorrer de hidratação excessiva em pacientes hospitalizados
 com grande oferta de líquidos por via endovenosa e na polidipsia primária, secundária a uma alteração neuropsicogênica (o paciente ingere líquidos em grande quantidade).
 É sintoma de distúrbios relacionados a secreção ou ação
 do hormônio antidiurético (HAD). Esse hormônio, produzido no hipotálamo e secretado pela neuro-hipófise, regula a reabsorção de água no rim. Chamamos de diabetes
 insipidus central quando a secreção de HAD está diminuída ou ausente, e, nos casos de resistência a sua ação no rim,
 de diabetes insipidus nefrogênico. Em ambos, os rins perdem a capacidade de concentrar a urina levando à poliúria.
- Oligúria: volume urinário igual ou inferior a 400 mL/dia ou 0,5 mL/kg/h. Pode ocorrer nos estados de hipovolemia, quando há diminuição do volume arterial efetivo ou quando há obstrução das vias urinárias.
- Anúria: supressão total ou quase total da diurese. Presente nos casos de obstrução bilateral dos ureteres, necrose cortical bilateral, IRA ou DRC em fase terminal.

Alterações das características da urina

A urina tem aspecto amarelo-citrino e odor característico. Diversos fatores podem alterar suas propriedades. A presença de leucócitos na urina leva à turvação, o sangue pode variar a cor da urina desde vermelho claro a cor de "Coca-Cola®"; a bilirrubina dá um tom castanho esverdeado. A presença de proteína torna a urina espumosa.

Exame físico

Deve-se fazer uma cuidadosa avaliação dos diversos aparelhos buscando alterações que ajudam a identificar as possíveis causas e complicações da doença renal⁸.

Olhos

Uveíte e episclerite são achados comuns nas doenças inflamatórias sistêmicas. Conjuntivite pode ser resultado de vasculite sistêmica ou toxicidade por drogas. O exame de fundo de olho pode ser compatível com retinopatia diabética ou hipertensiva, apontando para essas doenças como possíveis etiologias da doença renal. Manchas de Roth são sugestivas de endocardite infecciosa.

Pele

Nos casos de hipovolemia, o tugor de pele e mucosas está diminuído. Petéquias, púrpuras e equimoses podem estar presentes nas doenças inflamatórias (p. ex., crioglobulinemia), vasculites sistêmicas (p. ex., púrpura de Henoch-Schonlein), doenças ateroembólicas (p. ex., embolia por colesterol) e em doenças infecciosas (p. ex., endocardite). Rash cutâneo acompanhado de perda de função renal pode ser observado nos casos de nefrite intersticial induzida por drogas. Pacientes com LES podem apresentar rash malar — "asa de borboleta".

Sistema nervoso

Neuropatia periférica secundária ao diabete melito ou a doenças inflamatórias. Alterações do nível de consciência e crises convulsivas ocorrem nas microangiopatias trombóticas (p. ex., PTT) ou como sintoma de uremia, a encefalopatia urêmica.

Sistema cardiovascular

Atrito pericárdico por derrame está presente nas doenças inflamatórias, como o LES, ou secundário à uremia. Descontrole pressórico é encontrado na hipertensão acelerada maligna ou nas glomerulopatias que cursam com síndrome nefrítica, como é o caso da nefropatia da IgA. Sinais e sintomas de insuficiência cardíaca descompensada, como estase jugular, sinais de congestão pulmonar e hepática, associados a piora de função renal, são sugestivos de síndrome cardiorrenal.

Pulmões

A ausculta pulmonar pode mostrar sinais de congestão pulmonar secundária a sobrecarga volêmica, como nos casos de síndrome nefrótica e insuficiência cardíaca descompensada com síndrome cardiorrenal. Ou pode ser sinal de hemorragia alveolar, presente nas vasculites sistêmicas ANCA-relacionadas e no LES. A presença de derrame pleural pode ser decorrente de doença inflamatória. O tromboembolismo pulmonar pode ser manifestação da SAAF.

Abdome

O aumento do volume abdominal pela presença de ascite é encontrado em pacientes com anasarca, na síndrome nefrótica ou em pacientes cirróticos, que têm sua função renal alterada no contexto da síndrome hepatorrenal. Abdomes globosos com rins palpáveis estão presentes na DRPAD. Dor a punho-percussão da loja renal é sinal de litíase renal. A ausculta abdominal com a presença de so-

pros em topografia de artérias renais em pacientes com hipertensão sugere a presença de estenose de artéria renal.

Extremidades

Edema periférico nos quadros de síndrome nefrótica. Artrite e vasculites nas doenças reumatológicas.

Avaliação laboratorial na doença renal

Após obter dados de história clínica, alguns exames iniciais auxiliam na investigação da doença renal (Quadro 3).

Avaliação da função renal	Ureia e creatinina séricas
Distúrbios de eletrólitos e ácido-base	Potássio, magnésio, cálcio, sódio, gasometria arterial
Investigação das etiologias	Eletroforese de proteínas séricas Sorologia para doenças infecciosas Autoanticorpos (FAN e Anti-DNA) Complemento: C3/C4/CH50 Fundo de olho Urina 1
Exames de imagem	Radiografia de tórax Ultrassonografia de rins e vias urinárias
Investigação das complicações da doença renal	Hemograma, fósforo e PTH

Taxa de filtração glomerular

Os rins contêm estruturas microscópicas chamadas de néfrons, que correspondem a unidades funcionais formadas por glomérulos e túbulos. Elas são responsáveis pela filtração do plasma sanguíneo, reabsorção e secreção de água e solutos.

A taxa de filtração glomerular (TFG) é o produto da taxa de filtração média de cada néfron multiplicado pelo número total de néfrons em ambos os rins (cerca de um milhão de néfrons por rim). A TFG varia com idade, sexo, raça, dieta e tamanho corporal. Portanto, deve-se sempre ajustar o valor da TFG à área de superfície corpórea do indivíduo, geralmente expressada por 1,73 m², média correspondente a homens e mulheres jovens. O valor normal da TFG aproximada para o sexo masculino e feminino é de 130 e 120 mL/min/1,73 m², respectivamente¹º. A taxa de declínio da filtração glomerular é em torno de 0,75 a 1,0 mL/min/ano a partir dos 40 anos de idade.

Alternativas para medir a taxa de filtração glomerular

A TFG não pode ser medida diretamente. Uma alternativa é determinar o clearance (C) ou depuração de determinada molécula ou marcador (x) filtrada livremente no glomérulo e medir sua concentração no plasma (Px) e na urina (Ux). O clearance de uma molécula é definido

como o volume de plasma livre dessa molécula por uma unidade de tempo.

Sendo V o fluxo urinário, tem-se:

 $Cx = (Ux \times V) / Px$

Os marcadores podem ser endógenos ou exógenos, mas cada um apresenta suas limitações.

Marcadores endógenos

O marcador endógeno mais comum é a creatinina plasmática que corresponde a um produto final do catabolismo do músculo. É facilmente medida a baixo custo, porém sofre influência de fatores como dieta (ingestão de proteínas) e massa muscular (Quadro 4). Sua molécula não é ligada a proteínas, sendo livremente filtrada pelo glomérulo e uma parte ainda é secretada nos túbulos. Determinar o clearance de creatinina (ClCr) medido não é algo prático, pois o paciente precisa coletar uma amostra de urina de 24 horas, e perdas podem acontecer ao longo do dia. Se coletada de maneira correta, a excreção de creatinina deve ser de aproximadamente 20 a 25 e 15 a 20 mg/kg/dia em homens e mulheres saudáveis, respectivamente. Para finalizar o cálculo (fórmula demonstrada acima), basta incluir uma amostra da concentração plasmática de creatinina no denominador. O resultado do clearance de creatinina medido é superestimado justamente pela secreção tubular desse marcador11.

A cistatina C plasmática é um aminoácido também utilizado como marcador endógeno. O nível sérico de cistatina C permanece constante entre 1 e 50 anos de idade. Ela é filtrada pelo glomérulo e quase 100% reabsorvida pelo túbulo proximal, onde é catabolizada, e apenas o restante que não foi catabolizado é eliminado na urina. Seu nível no sangue pode aumentar por influência de fatores como idade avançada, sexo masculino, diabetes e albumina sérica baixa⁵.

Quadro 4. Fato plasmática ¹²	res que influenciam os níveis de creatinina
Idade avançada	Menor produção de creatinina por diminuição da massa muscular
Sexo feminino	Menor massa muscular
Dieta	Relacionada com ingestão de proteínas
Desnutrição	Perda de massa muscular
Antibióticos	Interferem na eliminação extrarrenal e alguns reduzem a secreção tubular de creatinina

Marcadores exógenos

O marcador exógeno mais conhecido e considerado padrão-ouro para determinação da TFG é a inulina, um polímero da frutose totalmente filtrado no glomérulo. Porém, exige infusão intravenosa contínua e múltiplas coletas urinárias, sendo pouco utilizada na prática clínica.

Outras opções, geralmente ligadas a radioisótopos, são: iotalamato que superestima a TFG, pois é secretado no túbulo, o iohexol, o ácido etilenodiaminotetracético (51Cr-EDTA), que mostrou ter um *clearance* 10% menor que o da inulina e o ácido dietilenotriaminopentacético (99mTc-DTPA), que também subestima a TFG¹³.

Equações para estimar a taxa de filtração glomerular com o uso da creatinina sérica

- Fórmula de Cockcroft-Gault: utiliza quatro parâmetros para estimar o clearance de creatinina idade, sexo, peso corporal e creatinina sérica:
 - Ajuste para mulheres, pela menor massa muscular.
- Superestima o ClCr em obesos e pacientes com edema (peso corporal no numerador).
- Superestima o ClCr por conta da secreção tubular de creatinina.
 - Menor precisão para valores de TFG > 60 mL/min.
- 2. Equação Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD)¹⁴: estimava a TFG por meio de seis variáveis – idade, sexo, raça, creatinina, ureia e albumina séricas. A equação revisada utiliza quatro parâmetros – idade, sexo, raça e creatinina sérica¹⁵:
- Como subestima a TFG em pacientes com valores altos de filtração glomerular, nesses casos é recomendado expressar o resultado como TFG > 60 mL/min/1,73 m².
- Maior acurácia do que a fórmula de Cockcroft-Gault.
- 3. Equação Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI): incluiu pacientes com e sem doença renal crônica, diabete e história prévia de transplante renal. Utiliza quatro variáveis – idade, sexo, raça e creatinina sérica¹⁶:
- Mesma acurácia que a Equação MDRD nos casos de TFG < 60 mL/min/1,73 m² e melhor para valores de TFG > 60 mL/min/1,73 m² (Quadro 5)¹⁷.

Fórmula de Cockroft-Gault	CICr (mL/min) = (140-idade) × peso × 0,85 (sexo feminino) 72 × Crp (mg/dL)
Equação MDRD	TFG (mL/min/1,73 m²) = 175 × Crp (mg/dL) ^{-1,154} × idade ^{-4,263} × 0,742 (sexo feminino) × 1,210 (negros)
Equação CKD-EPI	TFG (mL/min/1,73 m²) = 141 × min (Crp/ κ ,1) a × máx (Crp/ κ ,1) 1,206 × 0,993 stade × 1,018 (sexo feminino) × 1,157 (negros)

Urinálise

O exame conhecido como urina 1 ajuda muito na investigação da doença renal por meio da avaliação do sedimento urinário, de testes realizados com a fita reagente (Dipstick) e da observação microscópica, por um profissional, de células e cilindros anormais (Quadro 6).

Quadro 6. Exame de urina 1		
Fita reagente	Microscopia	
pH	Células	
Proteína	Cilindros	
Glicose	Cristais	
Cetonas	Organismos infectantes	
Sangue	Contaminantes	

Cor da urina¹⁸

- Levemente amarelada: normal.
- Branca: piúria, fosfato de cálcio.
- Vermelha/marrom: hemácias, hemoglobina, mioglobina, porfirinas.
- Amarela/laranja/marrom/preta: bilirrubina, urobilina. Algumas medicações, como os antibióticos rifampicina, metronidazol e nitrofurantoína, por exemplo, também podem alterar a coloração da urina.

Densidade urinária5

A osmolalidade urinária pode ser inferida por meio do teste da fita reagente que detecta a densidade urinária. Valores de densidade:

- 1.000-1.004: urina extremamente diluída, como no diabetes insipidus.
- 1.008-1.010: urina isostenúrica (osmolalidade em torno de 280 mOsmol/kg) semelhante à osmolalidade plasmática, como na DRC e na necrose tubular aguda.
- >1.018: habilidade preservada de concentrar a urina em situações normais ou patológicas.

Testes da fita reagente (Dipstick)

- pH: valor normal entre 5,5 e 6,5. Observam-se valores altos de pH em infecções do trato urinário (ITU) por bactérias produtoras de urease, acidose tubular renal distal (tipo I) e uso de alcalinizantes séricos. Baixos valores de pH são encontrados na acidose metabólica, na dieta hiperproteica e na depleção volêmica.
- Proteína: a fita reagente detecta principalmente perda de albumina. Se existe perda proteica, porém com fita não reagente ou pouco reagente, pode-se realizar uma imunoeletroforese de proteínas urinárias para diferenciar proteinúria glomerular, tubular e pico de imunoglobulina de cadeia leve¹9. A fita reagente usada no dia a dia não é sensível para detectar microalbuminúria. Portanto, para esse diagnóstico, utiliza-se uma fita específica, como nos casos de nefropatia diabética incipiente.
- Sangue: positiva para eritrócitos. Quando a fita é reagente para sangue, porém não há eritrócitos no sedimento, pode ser um falso-positivo nas hemoglobinúrias e mioglobinúrias.
- Glicose: positiva em situações de altas concentrações de glicose no sangue.
- Cetonas: cetonúria positiva na cetoacidose diabética e nos estados de jejum prolongado.

- Nitrato: positivo nas infecções por bactérias Gramnegativas que convertem nitrato em nitrito.
- Outros testes: leucoesterase, urobilinogênio, bilirrubinas etc.

Exame microscópico do sedimento urinário

Elementos celulares

Eritrócitos são encontrados em pequena quantidade (2 a 3 células por campo). Hematúria está presente em diversas patologias que serão detalhadas adiante.

Leucocitúria por polimorfonucleares pode ocorrer nas infecções do trato urinário, litíase renal, nefrites intersticiais, glomerulopatias etc. Entretanto, eosinofilúria geralmente acompanha casos de nefrite intersticial. Na síndrome nefrótica, pode-se observar macrófagos ingurgitados com conteúdo lipídico.

Células epiteliais tubulares são encontradas em um exame normal de urina, porém em maior número podem representar inflamação/necrose tubular aguda.

Cilindros

A base da formação dos cilindros está na adesão de componentes (p. ex., células) à proteína de Tamm-Horsfall, secretada pelas células tubulares da alça de Henle ascendente.

- Cilindros hialinos: compostos apenas de proteína, presentes em condições normais e patológicas.
- Cilindros granulares: geralmente presentes na necrose tubular aguda, glomerulonefrite e nefrite intersticial.
- Cilindros céreos: formados por material hialino, podem representar túbulos dilatados ou atróficos com lesão prolongada.
 - Cilindros hemáticos: achados nas glomerulopatias.
- Cilindros leucocitários: característicos em casos de pielonefrite e outras desordens tubulointersticiais.
- Cilindros epiteliais: necrose tubular aguda, nefrite intersticial e glomerulonefrite.

Cristais

A formação de cristais na urina depende de fatores como a concentração urinária, o pH e a presença de inibidores da cristalização. O Quadro 7 apresenta, de modo simplificado, os diferentes tipos de cristais e o meio em que precipitam.

Quadro 7	Precipitação de cristais
pH ácido	Ácido úrico, oxalato de cálcio, cistina, cristais derivados da sulfa, do aciclovir e metotrexato
pH básico	Fosfato de cálcio, estruvita (magnésio-amônio-fosfato), carbonato de cálcio, cristais de indinavir e atazanavir

O formato, as características e os componentes dos cristais urinários ajudam a decifrar a etiologia e a origem de determinadas doenças associadas a cálculos renais.

Hematúria

A hematúria pode ser macroscópica (vista a olho nu) ou microscópica (maior que 2 a 3 eritrócitos por campo). A hematúria macroscópica é mais frequente em doenças extraglomerulares e urológicas. Porém, mesmo se encontrarmos uma hematúria microscópica isolada em um indivíduo, devemos, antes de pensar em causas glomerulares, excluir infecção do trato urinário com cultura de urina e solicitar exames de imagem para investigar litíase renal, tumor renal/urotelial e tumor de bexiga (se maior que 40 anos de idade e/ou tabagista). Entre os exames mais solicitados estão ultrassonografia, tomografia computadorizada e cistoscopia.

O dismorfismo eritrocitário é uma alteração presente em casos de doenças glomerulares em que mais de 40% dos eritrócitos possuem um contorno irregular. A hematúria é geralmente microscópica e acompanhada de proteinúria (Quadro 8). Para a investigação de glomerulopatias de causa desconhecida, não se pode esquecer de solicitar sorologia para hepatite B, hepatite C e HIV, sífilis, autoanticorpos, fator reumatoide, complemento, eletroforese de proteínas séricas etc.

Glomerular	Não glomerular	
Glomerulopatias primárias (glomerulonefrite membranoproliferativa, glomeruloesclerose segmentar e focal, glomerulonefrite crescêntica, antimembrana basal glomerular e nefropatia da IgA)	Nefrite tubulointersticial, hipertensão maligna, tumores renais, infecção do trato urinário, prostatite, tuberculose renal e tumor de bexiga, tumor de próstata, litíase, poliarterite nodosa, doença renal policística, trauma, cistite hemorrágica pela ciclofosfamida, coagulopatias e necrose de	
Glomerulopatias secundárias (nefrite lúpica, vasculites, microangiopatia trombótica, pós-infecciosas)		
Síndrome de Alport e doença da membrana fina	papila	

Proteinúria

A coleta de urina de 24 horas, se feita de forma correta, ainda é considerada o padrão-ouro para quantificar a perda de proteína na urina. Porém, atualmente, utiliza--se muito a relação proteinúria/creatininúria (mg/mg ou g/g) na amostra isolada de urina. Além da praticidade, esse método já mostrou ter boa correlação com a proteinúria de 24 horas em ensaios clínicos⁵.

O valor de proteinúria > 150 mg em 24 horas é considerado anormal. Quando a excreção proteica ultrapassa 3,5 g em 24 horas chamamos de proteinúria nefrótica, encontrada em patologias glomerulares, pela perda acentuada de albumina na urina.

Microalbuminúria é definida por valores de excreção de albumina entre 30 e 300 mg em 24 horas. Sua importância está na detecção de lesão renal precoce.

Exames de imagem

A radiografia de abdome e a urografia excretora, muito usadas anteriormente, são cada vez mais substituídas por exames de tecnologia avançada, com imagens de melhor qualidade.

Ultrassonografia

A ultrassonografia (USG) é um método prático, não invasivo, de baixo custo, em que se obtêm dados de tamanho renal, ecogenicidade e espessura cortical (Figura 2). Por meio desse exame, diagnostica-se obstrução do trato urinário (Figuras 3 e 4) e pode-se diferenciar cistos renais de massas sólidas. Entretanto, tem como limitações ser examinador-dependente, dificil visualização em pacientes obesos e é útil apenas para cálculos renais maiores que 3 a 5 mm. Com a utilização do Doppler colorido, também é possível fazer o diagnóstico de estenose de artérias renais em pacientes suspeitos.

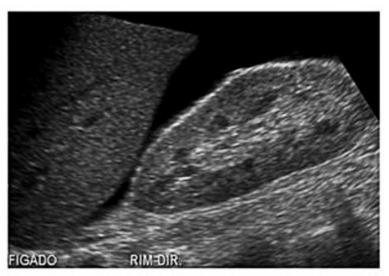
Tomografia computadorizada

A tomografia é amplamente utilizada para avaliar todo o sistema urinário, sendo muitas vezes o primeiro exame de imagem solicitado. A imagem obtida pode ser reconstruída e visualizada em terceira ou quarta dimensão (Figura 5). Infelizmente, para avaliar tumores, cistos renais (classificação de Bosniak [Quadro 9]) e vascularização (hoje muito utilizada no lugar da arteriografia convencional), é necessário o uso do contraste iodado, muitas vezes contraindicado em pacientes com função renal alterada por ser causa de piora de função renal – nefropatia induzida contraste (NIC).

A urotomografia pode ser realizada sem contraste para detecção de microcálculos, cálculos ureterais e até mesmo cálculos maiores não visualizados no USG.

Não deve ser utilizada com muita frequência pela exposição à radiação.

Na DRPAD, a USG é bastante utilizado para diagnóstico, porém só se consegue diferenciar um conteúdo cístico denso (hemorragia ou abscesso) de calcificação com a TC.



■ Figura 2 Ultrassonografia do rim direito com dimensão e contorno regular. Parênquima de espessura normal e ecogenicidade preservada. Boa diferenciação corticomedular (HCFMUSP, 2013).





■ Figura 3 Ultrassonografia do rim esquerdo com leve ectasia pielocalicinal: (A) corte longitudinal; (B) corte transversal (HCFMUSP, 2014).



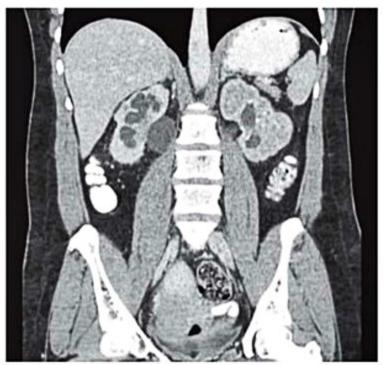
■ Figura 4 Ultrassonografia do rim direito com discreto aumento da ecogenicidade, áreas de afilamento do parênquima e acentuada hidronefrose (HCFMUSP, 2013).

Ressonância magnética

As imagens obtidas por meio da ressonância magnética (RM) são de ótima qualidade e muito utilizadas nos casos em que a TC com contraste iodado não pode ser realizada, seja por alergia ao contraste ou por função renal deteriorada. O contraste da RNM, chamado de gado-



■ Figura 5 Angiotomografia computadorizada multislice de aorta abdominal com reconstrução em 3D – rim esquerdo irrigado por uma única artéria, exibindo estenose focal no seu terço proximal, determinando redução aproximada de 70% do calibre, com menos de 1 cm de extensão, associada à leve ectasia a jusante (HCFMUSP, 2014).



■ Figura 6 Tomografia de abdome e pelve multislice, após a injeção de contraste endovenoso, em paciente de 43 anos de idade com obstrução do trato urinário por fibrose retroperitoneal. Rins tópicos de dimensões normais, com contornos lobulados e áreas de afilamento do parênquima. Acentuada dilatação pielocalicinal bilateral (HCFMUSP, 2014).

línio, pode feito em pacientes com TFG > 30 mL/min/1,73 m², excluindo o risco de desenvolver fibrose sistêmica nefrogênica. Deve-se ressaltar que o contraste utilizado na RM, gadolínio, não deve ser realizado em pacientes com TFG < 30 mL/min/1,73 m² pois estes pacientes estão sob risco de desenvolver fibrose sistêmica nefrogênica, doença rara, porém grave, que resulta do depósito de gadolíneo nos tecidos levando a uma resposta inflamatória local e fibrose do tecido.

Quadro 9	. Cistos renais: classificação de Bosniak ²⁰
Bosniak 1	Cisto simples, benigno, de paredes finas, sem septos ou calcificações
Bosniak 2	Cisto benigno com septos finos e pouca chance de complicação
Bosniak 2F	Cisto renal com características suspeitas que exige acompanhamento: múltiplos septos finos, espessamento mínimo da parede e/ou septos, calcificação grosseira e nodular da parede e/ou septos mas realce ao contraste não mensurável e cistos totalmente intrarrenais, porém sem realce ao contraste
Bosniak 3	Cisto renal geralmente retirado por cirurgia: com parede espessada e/ou septos irregulares com realce ao contraste
Bosniak 4	Cisto com características malignas e realce dos tecidos moles adjacentes

Cintilografia renal

A cintilografia renal, por meio da administração de radioisótopos, é capaz de fornecer informações sobre a anatomia, fluxo e função dos rins, dependendo se o radiotraçador é de filtração glomerular, secreção ou retenção tubular.

A cintilografia renal estática com dimercaptossuccinato (DMSA), um radioisótopo de retenção tubular que tem afinidade pelo túbulo proximal, é utilizada para avaliar cicatrizes renais corticais e para obter a porcentagem de determinada função renal dividida entre os dois rins²¹.

O renograma (cintilografia renal dinâmica) com 9mTc--DTPA ou mercaptoacetiltriglicina (99mTc-MAG3) é um exame solicitado para avaliar o fluxo sanguíneo, a captação e a excreção renais. Diversas imagens são obtidas após a injeção intravenosa do radiotraçador. Tem como finalidade descobrir se uma imagem de hidronefrose no USG tem alguma causa obstrutiva vigente causando repercussão. Nos casos com função renal muito alterada, o uso do radioisótopo mercaptoacetiltriglicina (99mTc-MAG3), de secreção tubular, é recomendado. Um diurético de alça pode ser administrado quando houver atividade na pelve renal, pois se não há obstrução, o radiotraçador será eliminado rapidamente. O renograma com captopril é utilizado em alguns casos de suspeita de estenose de artéria renal, pois apesar de baixa sensibilidade em pacientes com função renal deteriorada, substitui a TC com contraste iodado.

Biópsia renal

A biópsia renal percutânea é um instrumento muito importante na rotina do nefrologista, pois pode ser útil no diagnóstico, seguimento e tratamento de algumas nefropatias. Desde a sua introdução, a evolução dos métodos de imagem e agulhas próprias para o procedimento simplificaram e melhoraram o sucesso da técnica. No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), a biópsia renal é realizada desde 1989 por um médico preceptor e um residente do segundo ano de Nefrologia, por meio da visualização direta ultrassonográfica em tempo real. O número de complicações não é superior ao da literatura mundial.

Referências bibliográficas

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDI-GO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Inter, Suppl. 2013;3:1-150.
- Goldman L, Ausiello D. Cecil: Tratado de medicina interna. 22.ed. Rio de Janeiro: Elsevier: 2005.
- Fatchi P, Hsu C. Diagnostic approach to the patient with acute kidney injury (acute renal failure) or chronic kidney disease. In: UpToDate. Acesso em: 14 de agosto de 2014.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney inter. Suppl. 2012;2:1-138.
- Floege J, Johnson RJ, Feehally J. Comprehensive clinical nephrology. 4.ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2010.
- Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo de diálise 2013. Acesso em: 14 de agosto de 2014.
- Sociedade Brasileira de Nefrologia. Registro Paulista de Glomerulopatias. Acesso em: 14 de Agosto de 2014.
- Rector FC, Brenner B. M. Brenner & Rector's the kidney. 9.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
- Bensenör IM, Atta JA, Martins MA. Semiologia clínica sintomas e sinais específicos dor insuficiências. São Paulo: Sarvier; 2002. vol. 1.
- Stevens LA, Lafayette R, Perrone RD, Levey AS. Laboratory evaluation of renal function. 8. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- Miller WG. Reporting estimated GFR: A laboratory perspective. Am J Kidney Dis. 2008;52:645-8.
- Stevens LA, Levey AS. Measurement of kidney function. Med Clin North Am. 2005;89:457-73.
- Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. J Am Soc Nephrol. 2009;20:2305-13.
- Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. N Engl J Med. 1994;330(13):877.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med. 1999;130(6):461.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604.
- Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. JAMA. 2012 May;307(18):1941-51.
- Weiner DE, Gilbert SJ. National Kidney Foundation's Primer on Kidney diseases.
 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.
- Zatz R, Seguro AC. Bases fisiológicas da nefrologia, 1. ed. São Paulo: Atheneu; 2011.
- Israel GM, Bosniak MA. An update of the Bosniak renal cyst classification system. Urology. 2005 Sep;66(3):484-8.
- Taylor A, Nally JV. Clinical applications of renal scintigraphy. AJR Am J Roentgenol. 1995 Jan;164(1):31-41.



Glomerulopatias Primárias

Viktoria Woronik Cristiane Bitencourt Dias

SUMÁRIO

Introdução, 582

Patogénese e fisiopatologia, 583

Mecanismo hemodinâmico de lesão, 583

Mecanismos celulares de lesão, 583

Mecanismos de lesão imunológica, 583

Anticorpos nefritogênicos, 583

Recrutamento de células inflamatórias e mediadores de lesão

glomerular, 584

Resolução, recuperação e progressão, 584

Quadro clínico, 584

Hematúria microscópica assintomática, 585

Hematúria macroscópica recorrente, 585

Nefropatia por IgA, 585

Púrpura de Henoch-Schönlein, 585

Sindrome nefritica, 586

Glomerulonefrite difusa aguda pós-estreptocócica, 587

Glomerulonefrite pós-infecciosa não estreptocócica, 588

Glomerulonefrite membranoproliferativa, 588

Glomerulonefrite rapidamente progressiva, 589

Doença antimembrana basal glomerular, 590

Glomerulonefrite pauci-imune, 590

Proteinúria assintomática, 592

Síndrome nefrótica, 592

Proteinúria, 593

Edema, 593

Hipercoagulabilidade, 594

Hiperlipidemia, 594

Etiologia e diagnóstico diferencial da síndrome nefrótica, 595

Podocitopatias, 595

Doença de lesão mínima, 596

Glomeruloesclerose segmentar e focal, 597

Glomerulopatia membranosa, 598

Considerações finais, 599

Referências bibliográficas, 601

Introdução

Glomerulopatias são doenças que afetam os glomérulos e podem ser secundárias a doenças sistêmicas ou primárias. A insuficiência renal crônica ocorre em um alto percentual na evolução dessas doenças.

Sua incidência varia dependendo da população estudada. Dados do HCFMUSP de 2007, avaliando pacientes encaminhados à diálise, mostraram 15% com diagnóstico de glomerulopatia como causa da insuficiência renal, abaixo apenas de hipertensão arterial (25%) e diabete melito (37%) como causas mais frequentes. Publicações americanas do USRDS (2008) mostraram dados semelhantes, com as glomerulonefrites como terceira causa de doença renal crônica dialítica, com 16% entre os casos novos, atrás de diabete e hipertensão. O estudo da frequência das formas primárias dentro das glomerulopatias, relatado pelo Registro Paulista de Glomerulonefrites de 2005¹, mostra que, entre os 1.131 pacientes submetidos à biópsia renal até aquela data, 57,2% apresentavam glomerulopatias primárias, com a seguinte distribuição histológica:

- Glomeruloesclerose segmentar e focal 29,7%;
- Glomerulonefrite membranosa 20,7%.
- Nefropatia por IgA 17,8%.
- Doença de lesões mínimas 9,1%.
- Glomerulonefrite membranoproliferativa 7%¹.

Doenças glomerulares se exteriorizam por sintomas e sinais clínicos, a saber:

- Proteinúria decorrente do aumento de permeabilidade glomerular.
- Hematúria decorrente da inflamação da parede capilar.
- Elevação de ureia e creatinina decorrente da diminuição da função renal.
- Oligúria ou anúria decorrente da inflamação glomerular.
- Hipertensão decorrente da retenção de fluido (sal e água) pelo rim.

Certos grupos de sintomas/sinais definem síndromes glomerulares que englobam doenças renais diagnosticadas histologicamente, fazendo da biópsia renal uma arma diagnóstica importante e quase sempre imprescindível ao nefrologista. Diante das modernas técnicas de biopsia renal guiada por ultrassom, as complicações são poucas e de baixa gravidade, tornando a biopsia um procedimento seguro e altamente difundido entre os nefrologistas².

Patogênese e fisiopatologia

Mecanismos não imunológicos e imunológicos estão envolvidos na patogênese das glomerulopatias primárias. Mecanismos não imunológicos são descritos desde que, em 1932, Chanutin constatou proteinúria e glomeruloesclerose progressiva em ratos após redução de massa renal. Desde então, muito tem se estudado, particularmente o modelo, agora padronizado, de redução a 5/6 de massa renal (i.e., nefrectomia de um dos rins com infarto isquêmico em 2/3 da massa renal do outro rim). Com essas manobras, instalam-se mecanismos de hiperfunção compensatória na massa renal remanescente, visando à compensação da função renal global. Tais mecanismos são eficazes em curto prazo, porém, ao longo do tempo, seus efeitos benéficos se dissipam, instalando-se progressiva e inexorável perda da função renal³.

Mecanismo hemodinâmico de lesão

A filtração glomerular é um fenômeno físico resultante do balanço entre as pressões hidrostática e oncótica impostas à parede do capilar glomerular. Entre os determinantes da filtração por néfron, estão fluxo plasmático glomerular, pressão no capilar glomerular, coeficiente de ultrafiltração do capilar glomerular e pressão oncótica sistêmica.

Estudos de micropunção em vários modelos de hiperfiltração (nefropatia diabética e redução de massa renal) mostraram que o fator mais importante para a progressão da doença renal é o aumento da pressão no capilar glomerular⁴.

Na maioria dos modelos que assim evoluem, a hipertensão intraglomerular pode ser atribuída à diminuição da resistência na arteríola aferente glomerular, com manutenção da resistência em eferente acompanhada, na maioria dos casos, de aumento da pressão arterial sistêmica. Esse mecanismo é comprovado por manobras terapêuticas que reduzem a ação da angiotensina intrarrenal. Assim, por meio do uso de inibidores da enzima conversora ou de bloqueio dos receptores AT1 de Ang. II, que reduzem diretamente a pressão hidrostática do capilar glomerular, é possível preservar a função renal por um tempo mais longo. No entanto, outros sistemas vasoativos ainda pouco estudados devem ser lembrados na patogênese da doença renal, como prostaglandina, endotelina, óxido nítrico etc^{4,5}.

Em resumo, a pressão no capilar glomerular parece ser fator dominante envolvido na sua lesão não imunológica. Se os sistemas vasoativos são os mais importantes, ainda é matéria de estudos.

Mecanismos celulares de lesão

Estudos comprovam que o aumento da pressão do capilar glomerular induz lesão esclerótica progressiva. Células mesangiais submetidas a estiramento proliferam e aumentam a produção de elementos da matriz, como colágeno, laminina e fibronectina^{6,7}.

Por outro lado, o aumento da pressão do capilar glomerular desencadeia alterações do podócito que resultam em sua disfunção, perda de vitalidade, apoptose e perda de adesão à membrana basal. Essas áreas de membrana desnuda vistas ao microscópio eletrônico tornam-se importantes sítios de passagem de proteínas, predispondo à lesão histológica caracterizada por dilatações aneurismáticas, sinéquias e esclerose que se somam às lesões iniciais que desencadearam a doença renal⁸.

Estudos recentes comprovam que a proteinúria, por si só, pode ser lesiva ao podócito, ao mesângio e à célula tubular proximal. A correlação de proteinúria com progressão de lesão é nítida na maioria das patologias glomerulares, a ponto de ser o mais forte marcador de sua progressão.

Mecanismos de lesão imunológica

Cerca de metade das glomerulopatias primárias têm em sua patogênese envolvimento imunológico, sendo chamadas de glomerulonefrites imunomediadas. Nesses casos, a deposição de autoanticorpos no tufo glomerular pode ser o mecanismo dominante, como na nefrite lúpica, porém em outros predominam os mecanismos celulares, inclusive com ausência de deposição de imunoglobulinas, como nas glomerulonefrites pauci-imunes¹⁰.

Anticorpos nefritogênicos

Os mecanismos fundamentais envolvidos na deposição de anticorpos no glomérulo podem ser decorrentes

- Deposição de complexos imunes circulantes previamente formados, como em doenças de imunocomplexos.
- Imunocomplexos formados in situ no glomérulo por interação de anticorpos circulantes e antígenos externos aí plantados.
- Deposição no glomérulo de autoanticorpos circulantes reativos a autoantígenos originados a partir de modificações estruturais do glomérulo normal.

A doença antimembrana basal glomerular é a típica nefrite iniciada por um autoanticorpo circulante dirigido contra um antígeno localizado no domínio NC1 da cadeia alfa, do colágeno tipo IV, que é expresso, preferencialmente, na membrana basal do glomérulo e do alvéolo pulmonar¹¹. Pacientes com nefrite lúpica e glomérulo nefrite pós-estreptocócica mostram deposição de imunocomplexos em que a patogênese envolvida é a do anticorpo circulante reativo a um antígeno plantado no glomérulo. Já em pacientes com nefropatia por IgA, o autoanticorpo está dirigido a antígenos expressos em células mesangiais¹².

O local de deposição dos anticorpos dentro do glomérulo é determinante crítico da apresentação clínicopatológica da glomerulonefrite. Entre os fatores determinantes, estão:

Fatores hemodinâmicos locais.

- Tamanho, carga e local do antígeno.
- Tamanho do imunocomplexo.
- Eficiência do clareamento de imunocomplexos.
- Avidez, afinidade e quantidade de anticorpos.

Antígenos com carga negativa são repelidos pela membrana basal glomerular, que é carregada negativamente. Sua localização preferencial é nas regiões subendoteliais, onde desencadeiam resposta inflamatória aguda intensa com infiltração de leucócitos e plaquetas e liberação hematogênica de mediadores inflamatórios. Por outro lado, antígenos relativamente catiônicos tendem a permear a membrana basal glomerular e depositam-se nela ou em espaços subepiteliais. A resposta inflamatória então desencadeada é pouco intensa, com pequeno infiltrado celular, porém com grande alteração da permeabilidade glomerular e da proteinúria13.

Recrutamento de células inflamatórias e mediadores de lesão glomerular

As propriedades biológicas das imunoglobulinas formadoras dos depósitos, interagindo com os antígenos, influenciam na gravidade da lesão, uma vez que algumas imunoglobulinas (p. ex., IgG) têm maior capacidade de fixar complemento que outras (IgA). Assim sendo, a extensão da lesão tecidual depende, além da quantidade de imunocomplexos depositados, de fatores ligados ao consumo de complemento e fatores quimiotáticos.

Uma vez depositado o imunocomplexo no rim, ocorre ativação das primeiras frações do complemento (C3a e C5b), com consequente quimiotaxia de células inflamatórias, como neutrófilos e monócitos. Linfócitos T também são encontrados no infiltrado inflamatório, contribuindo para a ativação de macrófagos. Citocinas são produzidas pelos macrófagos ativados, além de moléculas de adesão14.

Há ativação também de células residentes, como células mesangiais que produzem interleucinas e citocinas.

Os macrófagos de células mesangiais também podem produzir proteases e oxidantes que promovem a morte celular. Fatores de coagulação ativados causam deposição de fibrina.

As glomerulonefrites se apresentam inicialmente com infiltração do tufo glomerular por leucócitos, porém, em uma etapa posterior, apresentam proliferação de células residentes em resposta a fatores de crescimento liberados no local. As células do tufo glomerular com capacidade de proliferação são as endoteliais e as mesangiais, já que as epiteliais viscerais são células terminais que não proliferam.

Algumas formas de glomerulopatias apresentam um acometimento histológico de maior gravidade: a formação de crescente. Crescentes são estruturas histológicas formadas por pelo menos duas camadas de células epiteliais glomerulares e fagócitos mononucleares que ocupam parcial ou totalmente o espaço de Bowman. Apresentam aspectos anatômicos semelhantes a uma lua na fase crescente ou podem ser circunferências. Os crescentes podem ser celulares, fibrocelulares ou fibroblásticos e

são uma resposta tecidual a uma ruptura do capilar glomerular e ao extravasamento de fibrina e elementos inflamatórios para o espaço de Bowman¹⁵.

A inflamação do glomérulo se expressa em diferentes graus de intensidade, correlacionados com o quadro clí-

Algumas doenças são mais expressas com processo inflamatório mesangial - glomerulonefrites proliferativas mesangiais, outras com inflamação predominantemente endotelial –, glomerulonefrite pós-estreptocócica e outras com crescentes. Lesões inflamatórias de baixa atividade podem ocorrer em situações com deposição de complexos imunes ao longo de meses ou anos, como na glomerulonefrite membranosa.

Resolução, recuperação e progressão

A resolução do processo inflamatório com recuperação funcional ocorre em processos inflamatórios agudos, como na glomerulonefrite aguda em criança. Nesse tipo de doença, a recuperação implica parada na produção de complexos imunes, inibição do recrutamento de células inflamatórias, dissipação dos gradientes de mediadores inflamatórios, restauração da função normal de permeabilidade do endotélio, normalização do tônus vascular e do clearance das células inflamatórias já infiltradas, além das células residentes já proliferadas 16. Para isso, contribuem alguns fatores locais desencadeados durante a inflamação, como citocinas, particularmente o TGF-beta, que é uma citocina estimulante da produção de matriz extracelular pelas células glomerulares e um potente estímulo para formação de esclerose¹⁷.

Quadro clínico

As doenças glomerulares podem se apresentar sob formas brandas, praticamente assintomáticas, com manifestações isoladas de hematúria macroscópica recorrente, hematúria microscópica ou proteinúria subnefrótica, ou sob formas mais floridas englobadas na síndrome nefrítica, definida por edema, hipertensão e hematúria, ou na síndrome nefrótica, definida por edema, proteinúria > 3 g/dia e hipoalbuminemia (Quadro 1)18.

Quadro 1. Síndromes clínicas e doenças glomerulares

- Hematúria microscópica assintomática Nefropatia da membrana basal fina
 - Nefropatia da IgA Glomerulonefrite membranoproliferativa
 - Síndrome de Alport
- Hematúria macroscópica recorrente

Nefropatia da membrana basal fina Nefropatia da IgA/Síndrome de Henoch-Schönlein Síndrome de Alport

(continus)

Quadro 1. Síndromes clínicas e doenças glomerulares (continuação)

III. Síndrome nefrítica

GN proliferativa aguda difusa (pós-estreptocócica, pós-estafilo)GN proliferativa difusa ou focal. Nefropatia por IgA, síndrome de Henoch-Schönlein, nefrite lúpica

Endocardite

GN membranoproliferativa

GN fibrilar.

IV. Glomerulonefrite rapidamente progressiva (crescêntica)

GN antimembrana basal glomerular GN de imunocomplexo, GN pauci-imune

V. Proteinúria assintomática

Glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) GN membranosa

VI. Síndrome nefrótica

Glomerulopatia de lesões mínimas (DLM)

Glomerulopatia membranosa (GNM)

Glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF)

GN proliferativa mesangial

Glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I

Glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II

GN fibrilar

Glomeruloesclerose diabética

Amiloidose

Doença de depósito de cadeia leve

VII. Doença renal crônica

GN crônica esclerosante

Hematúria microscópica assintomática

Caracteriza-se pelo achado de hematúria isolada no exame de urina, em ausência de proteinúria ou alteração da função renal ou manifestações sistêmicas de edemas e hipertensão. É um achado comum, pois ocorre em 5 a 10% da população, sendo, em sua maioria, de causa urológica. Entre as hematúrias, apenas 10% ou menos são causadas por glomerulopatias. Portanto, a investigação urológica é obrigatória, e o achado de hemácias dismórficas, quando presente, aponta para glomerulopatia.

Em pacientes acima de 40 anos com micro-hematúria persistente isolada sem evidência de origem glomerular, a cistoscopia é mandatória para excluir a malignidade uroepitelial. Protocolo clínico de avaliação da biópsia renal em adultos com hematúria microscópica assintomática mostrou rim normal em 30%; doença de membrana fina em 26%; glomerulopatia por IgA em 28%; e, no restante, glomerulonefrite membranoproliferativa e síndrome de Alport^{18,19}.

Hematúria macroscópica recorrente

A cor da urina na hematúria macroscópica associada à doença glomerular é mais marrom que vermelha, e coágulos são raros. Ela deve ser distinguida de outras causas de urina marrom ou vermelha, incluindo hemoglobinúria, mioglobinúria, porfiria, consumo de comidas com corantes, particularmente beterraba, e uso de drogas, em particular a rifampicina. A hematúria macroscópica requer avaliação

urológica, inclusive cistoscopia em qualquer idade, a menos que a história seja característica de hematúria glomerular.

Na hematúria recorrente, ela é geralmente episódica, relacionada a infecções do trato respiratório e/ou exercício físico e autolimitada, ocorrendo predominantemente em adolescentes e adultos jovens. As causas mais frequentes são nefropatia por IgA, glomerulopatia da membrana basal fina, assim como síndrome de Alport e suas variantes.

Na nefropatia da IgA, a hematúria é franca, episódica e ocorre geralmente após um dia de uma infecção respiratória alta. Há clara distinção entre essa história e aquela em que a doença renal ocorre 2 a 3 semanas após o quadro infeccioso, em geral estreptocócico, altamente sugestivo de glomerulonefrite difusa aguda (GNDA).

Nesse grupo de doenças com hematúria macroscópica recorrente, destacam-se a nefropatia da IgA e a púrpura de Henoch-Schönlein como exemplos mais marcantes.

Nefropatia por IgA

A nefropatia por IgA, ou doença de Berger, é considerada a glomerulopatia mais comum mundialmente, com predomínio na Ásia. É rara na etnia negra e tem predomínio no sexo masculino (2:1). Pode ocorrer em qualquer faixa etária, com um pico de incidência nas segunda e terceira décadas, sendo rara após os 50 anos. A apresentação clássica dessa nefropatia consiste em hematúria macroscópica que se manifesta 2 a 3 dias após um quadro infeccioso, habitualmente faringite, persistindo por cerca de 10 dias. Apenas 4 a 13% dos pacientes com nefropatia de IgA apresentam a tríade clássica de hematúria macroscópica, edema e hipertensão, acompanhados ou não de perda de função renal. A doença também pode se manifestar de forma insidiosa, muitas vezes descoberta acidentalmente em exames de rotina, caracterizada por hematúria macroscópica e proteinúria não nefrótica, associadas ou não a hipertensão arterial e perda de função renal, ou como síndrome nefrótica clássica com proteinúria maciça e anasarca. Na nefropatia da IgA, há aumento na concentração sérica de IgA em 50% dos pacientes. O complemento sérico é normal. A doença pode ser secundária às sistêmicas, como doença celíaca, dermatite herpetiforme, espondilite anquilosante, artrite reumatoide, carcinoma de pulmão, micose fungoide, cirrose hepática, psoríase, lepra e HIV. Quanto à histologia associada ao quadro nefrítico, observa-se uma glomerulonefrite proliferativa mesangial difusa ou focal, podendo ocorrer expansão da matriz mesangial e das sinéquias. A imunofluorescência é crucial para o diagnóstico, revelando predomínio de depósitos de IgA no mesângio, podendo haver, em menor intensidade, deposição de IgG, IgM ou componentes do complemento (Figuras 1 e 2)18-21.

Púrpura de Henoch-Schönlein

A púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) é considerada a forma sistêmica da nefropatia da IgA, caracterizada por uma vasculite de pequenos vasos com depósitos predominantemente de IgA. Essa doença é diagnostica-

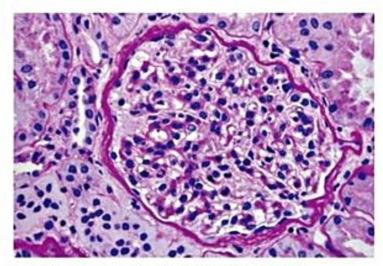


Figura 1. MO: Proliferação mesangial na GN por IgA.

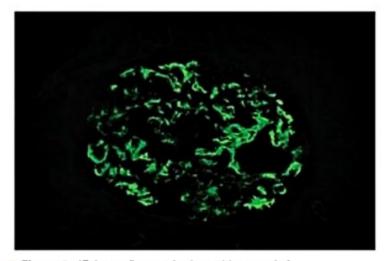


Figura 2. IF: Imunofluorescência positiva para IgA.

da mais comumente em indivíduos com menos de 20 anos. O quadro clínico se caracteriza pela presença de púrpura, sobretudo em membros inferiores, artrites, artralgias e dor abdominal, algumas vezes associada a sangramento retal. O envolvimento renal ocorre mais frequentemente em crianças mais velhas ou em quadros prolongados, com persistência da dor abdominal e da púrpura. O prognóstico é pior em adultos. A apresentação mais comum é de hematúria e proteinúria isoladas, mas cerca de 8% dos pacientes apresentam quadro nefrítico agudo, e 29% cursam com síndrome nefrítica-nefrótica. O complemento sérico é normal. A histologia mostra proliferação mesangial com ou sem crescentes (estes, mais frequentes que na nefropatia da IgA) e depósitos de IgA tanto em mesângio quanto em alças capilares.

A evolução da nefropatia por IgA é variável, com alguns pacientes evoluindo de forma estável em décadas e outros desenvolvendo síndrome nefrótica, hipertensão e insuficiência renal. Fatores preditivos de mau prognóstico são:

- Mais idade ao se instalar a doença.
- Presença de hipertensão.
- Proteinúria persistente > 1 g ou nefrótica.
- Sexo masculino.

- Creatinina sérica elevada no diagnóstico.
- Lesões histológicas de proliferação severa e esclerose e/ou lesão tubulointersticial e formação de crescentes.

A sobrevida renal global é estimada em 85 a 90% em 10 anos e 75 a 80% em 20 anos¹⁸⁻²¹.

Um porcentual significativo apresenta recorrência da lesão no enxerto, porém a perda do enxerto pela doença é incomum.

Não há tratamento comprovadamente eficaz para GNIgA e púrpura de HS. O uso de inibidores de enzima de conversão e bloqueadores do receptor AT1 de AngII está formalmente indicado. Tentativas com óleo de peixe, no início promissoras, não foram universalmente reconhecidas. Melhores resultados foram obtidos com tratamento em longo prazo com corticoide. Essa indicação terapêutica deve ser reservada aos pacientes com mau prognóstico da doença, basicamente perda de função, síndrome nefrótica e/ou presença de crescentes à biópsia renal.

Síndrome nefrítica

As doenças que produzem inflamação aguda em mais de 50% dos glomérulos (glomerulonefrite difusa aguda) são aquelas que se exteriorizam de forma mais exuberante com síndrome nefrítica, caracterizada por edema, hipertensão, hematúria e graus variáveis de insuficiência renal, além de proteinúria pouco intensa (< 3 g/dia). As formas proliferativas focais com menos de 50% de glomérulos acometidos se caracterizam por não apresentarem síndrome nefrítica plena, porém alguns de seus sintomas e sinais, frequentemente apenas hematúria na ausência de edema e hipertensão. Nesse grande grupo de doenças, as causas imunológicas são as mais comuns, como nefrite lúpica, nefropatia por IgA e glomerulonefrite difusa aguda. A sua listagem detalhada está no Quadro 1. Para o diagnóstico das glomerulopatias mais comuns que se exteriorizam sob a forma nefrítica, alguns aspectos clínico--sorológicos são importantes (Quadro 2).

Quadro 2. Testes sorológicos e associações com doenças exteriorizadas por síndrome nefrítica Doença Associação Teste sorológico Glomerulonefrite **ASLO** Faringite, impetigo pós-estreptocócica Endocardite Hemocultura e C3 Sopro, febre diminuídos Shunt Hidrocefalia tratada Hemocultura e C3 diminuídos História Hemocultura, C3 Abcesso e C4 normais Glomerulopatia da Infecções IgA sérica respiratórias IgA aumentada LES Artrite, rash malar FAN/Anti-DNA, C3 e C4 diminuídos

A clássica apresentação da síndrome nefrítica é vista na glomerulonefrite difusa aguda pós-estreptocócica em crianças. Essas crianças geralmente se apresentam com oligúria, ganho de peso e edema generalizado em poucos dias. A hematúria resulta em urina mais marrom que vermelha, e coágulos não são vistos. A urina contém proteína, hemácias e cilindros hemáticos. A proteinúria raramente é em valores nefróticos, e a albumina sérica é geralmente normal. O volume circulante está aumentado com hipertensão e, eventualmente, edema pulmonar sem evidência de doença cardíaca primária.

O fluxo plasmático e a filtração glomerular caem em consequência da infiltração de células inflamatórias e da proliferação de células residentes do glomérulo. Esses fenômenos hemodinâmicos são agravados ainda mais pela liberação na microcirculação de substâncias vasoconstritoras, que contribuem para uma contração de mesângio (leucotrienos, PDGF, tromboxanos, endotelinas) e que predominam sobre as vasodilatadoras (óxido nítrico, prostaciclinas).

Por causa da queda da filtração glomerular, ocorrem expansão de volume de fluido extracelular, edema e hipertensão. Como resultado da lesão inflamatória da parede capilar, aparecem tipicamente na urina hemácias dismórficas, leucócitos e proteinúria subnefrótica. Hematúria macroscópica é relato frequente.

Glomerulonefrite difusa aguda pós-estreptocócica

A glomerulonefrite difusa aguda pós-estreptocócica (GNDAPE) é a mais comum entre as versões agudas da doença^{22,23}. Acomete potencialmente crianças, com pico de incidência na faixa de 6 a 10 anos e discreto predomínio no sexo masculino. Adultos também podem ser acometidos, porém é rara a ocorrência da doença após os 40 anos. Ocorre cerca de 10 dias após um quadro de faringite ou 2 semanas após uma piodermite por determinadas cepas do estreptococo-beta-hemolítico do grupo A de Lancefield, embora tenham sido relatados casos de glomerulonefrite após infecção provocada por estreptococo pertencente aos grupos C e G. Dos indivíduos infectados, 15% apresentam a doença, embora muitos casos sejam subclínicos e de resolução espontânea. A recidiva é extremamente rara. O uso frequente de antibióticos tem diminuído consideravelmente a incidência dessa doença. O quadro clínico clássico se caracteriza por hematúria macroscópica, edema, hipertensão e sinais de hipervolemia, mas o espectro de apresentação inclui desde quadros clínicos mais frustros até insuficiência renal grave. O sedimento urinário mostra leucocitúria estéril, hematúria dismórfica e cilindros, além de proteinúria inferior a 3 g/dia e creatinina sérica geralmente pouco aumentada. A maioria dos pacientes (80%) apresenta elevação de marcadores imunológicos de infecção estreptocócica, como o anticorpo antiestreptolisina O (ASLO), embora sua ausência não exclua o diagnóstico. A fase aguda cursa com hipocomplementemia, habitualmente à custa de redução do componente C3 com normalização após 2 meses20. Caso a hipocomple-

mentemia seja persistente, devem-se considerar outras possibilidades diagnósticas, como glomerulonefrite membranoproliferativa ou nefrite lúpica. Culturas de orofaringe ou pele não são necessárias. Diante de um quadro clínico típico em criança, a biópsia renal não é necessária. No entanto, em casos com história familiar de nefropatia, elevação progressiva de creatinina sérica, proteinúria nefrótica ou hematúria macroscópica prolongadas e persistência de hipertensão arterial, a biópsia está indicada, tanto para confirmação diagnóstica como para avaliar o eventual surgimento de crescentes. Além dos achados de microscopia óptica com proliferação endo e exocapilar, a biópsia renal evidencia imunofluorescência de padrão granular difuso, com depósito de IgG e C3 no mesângio e em alças capilares (Figuras 3 a 5). A resolução espontânea é habitual e geralmente rápida, com retorno da diurese em 1 a 2 semanas e da creatinina sérica em 4 semanas, além da normalização da pressão arterial. Já a hematúria pode demorar de 3 a 6 meses para desaparecer, enquanto a proteinúria regride a menos que 1 g/dia em 2 a 3 meses. Crianças com GNDAPE apresentam taxa de cura de 90%, enquanto, em adultos, essa taxa é de 60 a 70%.

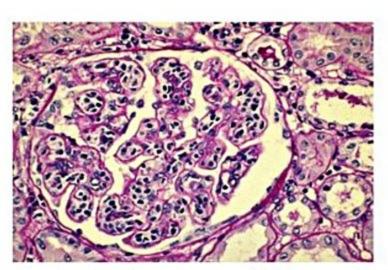


Figura 3. MO: Proliferação glomerular na GNDAPE.

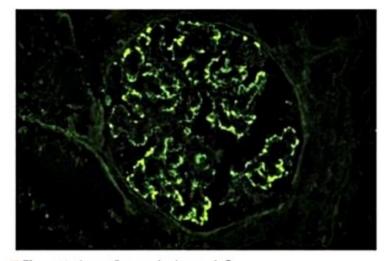


Figura 4. Imunofluorescência com IgG.

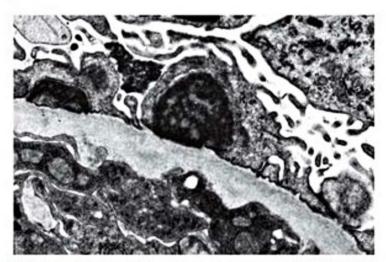


Figura 5. ME: Depósitos elétron-densos subepiteliais humps na GNDAPE.

Glomerulonefrite pós-infecciosa não estreptocócica

Trata-se de glomerulonefrite resultante de eventos imunes desencadeados por bacteremias, como ocorrem na endocardite bacteriana e em pacientes com shunts infectados ou abcessos viscerais24,25. A incidência da endocardite subaguda (causada geralmente pelo Streptococcus viridans) tem diminuído pelo uso de antibióticos profiláticos. Em contrapartida, houve aumento de casos de endocardite aguda causada por Staphylococcus aureus, que se instala comumente em pacientes com próteses valvares e usuários de drogas ilícitas. Nessa situação, a presença de glomerulonefrite é muito frequente, variando entre 40 e 78%. O quadro clínico costuma consistir em hematúria microscópica (ocasionalmente macroscópica), proteinúria (raramente nefrótica) e perda de função renal, podendo ocorrer glomerulonefrite rapidamente progressiva. A hipertensão, em geral, está ausente. Além do quadro de glomerulonefrite, outros sintomas como febre, artralgia, anemia e púrpura podem estar presentes. Normalmente há consumo dos componentes do complemento Clq, C3 e C4. Também podem ser detectados no sangue vários autoanticorpos como ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibody), FAN (fator antinúcleo), fator reumatoide e crioglobulinas pela estimulação policional de linfócitos B, que pode levar a falsos diagnósticos de vasculite ou de lúpus eritematoso sistêmico. É obrigatória a realização de hemoculturas e de ecocardiograma Doppler.

Os achados histopatológicos podem ser de glomerulonefrite proliferativa difusa ou focal (mais observada na endocardite subaguda) e até mesmo de glomerulonefrite membranoproliferativa. Crescentes podem ocorrer. O padrão de imunofluorescência mostra depósitos granulares de IgG, IgM e C3 no mesângio e em alças capilares. A glomerulonefrite pode ocorrer em até 4% dos casos de infecção de shunts (derivações ventriculovasculares utilizadas para o tratamento de hidrocefalia), geralmente em casos de infecção prolongada e por germes de baixa virulência. O caráter crônico dessa bacteremia leva à forma-

ção de imunocomplexos, que se depositam nos glomérulos. O quadro clínico é semelhante ao da endocardite, com febre, emagrecimento, anemia, hepatoesplenomegalia e artralgias. A glomerulonefrite se apresenta de maneira mais insidiosa com hematúria micro ou macroscópica, perda de função renal e proteinúria. A síndrome nefrótica aparece em 25% dos pacientes. Assim como na endocardite, pode ocorrer redução nos valores de C3 e C4 e detecção de fator reumatoide e crioglobulinas. O quadro histológico segue o padrão da endocardite. Por fim, as glomerulonefrites associadas a abcessos viscerais têm curso clínico semelhante, porém apresentam níveis de complemento sérico normais. A presença de crescentes é mais frequente. Abcessos mais recentes costumam cursar com lesões mais leves, como a glomerulonefrite proliferativa mesangial, enquanto abcessos mais crônicos costumam cursar com glomerulonefrite proliferativa crescêntica.

Glomerulonefrite membranoproliferativa

O termo glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) corresponde a um padrão de lesão glomerular caracterizado por proliferação mesangial e endocapilar, além do espessamento com duplicação de membrana basal do capilar glomerular, podendo ser primária/idiopática (subdividida em tipos I, II e III) ou secundária (Figuras 6 a 9) 19,24. Essa glomerulonefrite normalmente se apresenta como síndrome nefrótica, mas, em 16 a 30% dos pacientes, a apresentação inicial é a de uma nefrite aguda. Entre 30 e 50% dos pacientes apresentam níveis reduzidos de C3 e CH50, que podem ou não se normalizar. Possui uma classificação histológica por microscopia eletrônica, em que é dividida em GNMP tipo I, II ou doença de depósito denso e tipo III. Como essa classificação não esclarece patogênese e etiologia, atualmente utiliza-se a classificação feita a partir da imunofluorescência. A GNMP é dividida em dois grupos: com imunoglobulina positiva e um grupo com imunoglobulina negativa²⁵. Essa nova classificação admite que o primeiro grupo tenha como patogênese a formação de imunocomplexos, e o grupo com imunoglobulina negativa, uma alteração da via alternativa do complemento. As causas de GNMP a partir dessa nova classificação estão listadas no Quadro 3.

A GNMP acomete qualquer idade, porém as formas relacionadas à alteração da via alternativa do complemento são mais frequentemente encontradas em jovens. As formas secundárias de GNMP seriam todas do grupo imunoglobulina positiva, em que haveria três grupos etiológicos principais: infecção, doenças autoimunes e gamopatias/disproteinemias. Nas doenças infecciosas (vírus da hepatite C e B, HIV, esquistossomose, endocardite, abcessos viscerais, shunts, malária, micoplasma Epstein Barr), nas autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico, crioglobulinemia, artrite reumatoide e síndrome de Sjögren) e nas paraproteinemias (mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström, gamopatia de significado indeterminado e linfoma). A causa secundária mais comum de

Quadro 3. Doenças associadas à GNMP a partir da classificação pela imunofluorescência²⁵

1. GNMP com depósito de imunoglobulina

Causas infecciosas

Virais: hepatite C, hepatite B (raramente)

Bacteriana: endocardite, hanseníase, meningite meningocócica, abscessos

Protozoários e outros: malária, esquistossomose, leishmaniose

Causas por doença autoimune

Lúpus eritematoso sistêmico

Síndrome de Sjögren

Artrite reumatoide

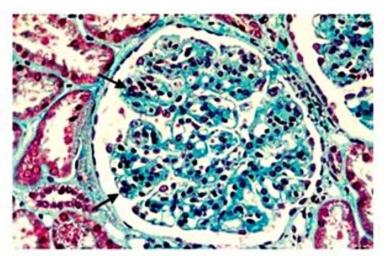
Gamopatias/paraproteinemias

GMSI, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström Leucemias e linfomas

2. GNMP sem depósito de imunoglobulina

Doença de depósito denso (DDD) Glomerulopatia do C3

GMSI: gamopatia de significado indeterminado.



■ Figura 6. MO: Proliferação mesangial, expansão de matriz e espessamento difuso da membrana basal em GNMPI.

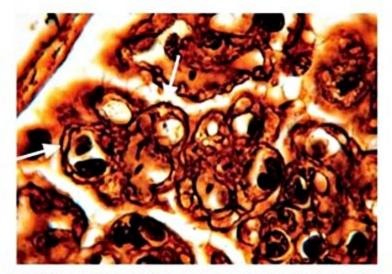


Figura 7. MO: Interposição de matriz mesangial dando aspecto de "duplo contorno" (setas) em GNMPI.

GNMP é a infecção pelo vírus da hepatite C, associado ou não à crioglobulinemia. A biópsia renal não é capaz de definir a etiologia da GNMP. Logo, a investigação de

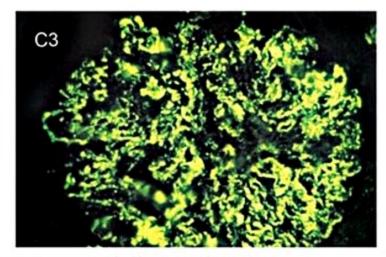
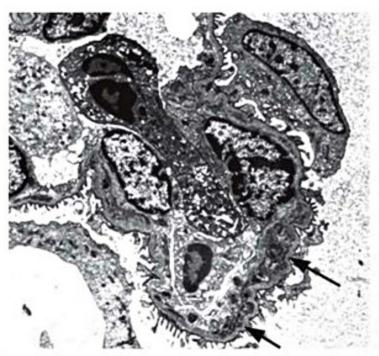


Figura 8. IF: Depósitos granulares de C3 em GNMPI.



■ Figura 9. ME: Depósitos imunes subendoteliais e "duplo contorno" em GNMPI.

quadros sistêmicos é obrigatória, e alguns exames laboratoriais são necessários, como pesquisa de anti-DNA, crioglobulina, sorologias para hepatite B e C, HIV, enzimas hepáticas e, em idosos, avaliação de neoplasias, incluindo imunoeletroforese de proteínas sérica e urinária. Crescentes podem ocorrer. A evolução das formas idiopáticas é variável, com perda renal em 50 a 70% dos pacientes em 10 anos. Nenhum tratamento se mostrou eficaz, porém tentativas foram feitas com corticoide, ciclofosfamida, anticoagulantes e antiplaquetários.

Glomerulonefrite rapidamente progressiva

Suas manifestações são de síndrome nefrítica, em geral com pouca hipertensão ou pressão normal e perda de função renal em dias ou semanas^{26,27}. A lesão histológica característica é a crescente glomerular, que é descrita como proliferação das células epiteliais da cápsula de Bowman e de fagócitos mononucleares. Quando houver mais de 50% de

glomérulos acometidos por crescentes, o diagnóstico histopatológico é de glomerulonefrite crescêntica, que se expressa clinicamente por formas com rápida e intensa perda de função renal. Portanto, existe correlação clínica entre o número de crescentes e a gravidade da doença. Assim, doenças com mais de 80% de crescentes se exteriorizam, geralmente, por insuficiência renal dialítica, e seu aspecto histopatológico é de vasculite, enquanto as doenças de imunocomplexos, como nefropatia de IgA e nefrite lúpica, expressam-se com menos crescentes e, portanto, quadro clínico renal mais brando. A resolução (involução) dos crescentes depende, entre outros fatores, da idade histológica deles; ou seja, crescentes epiteliais são mais facilmente reversíveis que os fibroblásticos. No entanto, outros fatores também participam desse processo, já que em nefrite lúpica, quando comparada à nefropatia da IgA, crescentes de mesma "idade" histológica revertem mais facilmente a tratamento.

As doenças que mais frequentemente se apresentam como glomerulonefrite rapidamente progressiva são: glomerulonefrite antimembrana basal glomerular; glomerulonefrites de imunocomplexos; e vasculites ANCA-relacionada. As formas ANCA relacionadas podem se apresentar com manifestações sistêmicas de granulomatose com poliangeite, que é a atual denominação da doença de Wegener, poliangeite microscópica e Churg-Strauss ou exclusivamente renais de vasculite pauci-imune. A forma relacionada ao anticorpo antimembrana basal glomerular pode se apresentar com comprometimento pulmonar, síndrome de Goodpasture ou sem. As doenças de imunocomplexos mais comumente encontradas são: nefrite lúpica, crioglobulinemia e nefropatia por IgA. Os aspectos clínicos e sorológicos mais importantes para o diagnóstico das doenças glomerulares que se apresentam sob a forma rapidamente progressiva estão listados no Quadro 4.

As causas mais frequentes da GN rapidamente progressivas são as vasculites sistêmicas de pequenos vasos AN-CA-relacionadas e as formas com anticorpo antimembrana basal glomerular.

Doença antimembrana basal glomerular

A doença antimembrana basal glomerular (anti-MBG) autoimune²⁶, doença em que os autoanticorpos são dirigidos contra colágeno tipo IV presente na membrana basal glomerular e, eventualmente, em outros órgãos, como o pulmão. A histologia é de uma GN crescêntica, e o quadro clínico geralmente de uma glomerulonefrite rapidamente progressiva. A doença é rara, ocorre tipicamente em adultos jovens do sexo masculino (6:1). Entre 50 e 70% dos pacientes apresentam hemorragia pulmonar, caracterizando o quadro clínico de síndrome de Goodpasture, sendo raras as formas somente renais. A doença possui fatores predisponentes que incluem fatores genéticos, uso de cigarro e exposição a solventes hidrocarbonados voláteis²⁴.

O quadro renal da doença anti-MBG pode ser grave, com perda rápida da função renal, geralmente em sema-

Quadro 4. Doenças glomerulares que se apresentam como GN rapidamente progressiva Associação Teste sorológico Doença Hemorragia alveolar Goodpasture antimembrana basal (anti-MBG) Sinusite, perfuração ANCA C Granulomatose com poliangeite (citoplasmático) de septo (Wegener) Poliangeite Envolvimento ANCA P microscópica multissistêmico (perinuclear) Vasculite pauci-Somente ANCA P -imune envolvimento renal (perinuclear) LES Envolvimento FAN/Anti-DNA, C3 e sistêmico C4 diminuídos C3 diminuído, C4 GN pós-Faringite/impetigo normal e ASLO estreptocócica elevado Nefropatia IgA/ Dor abdominal/ IgA sérica púrpura de púrpura aumentada, C3 e C4 Henoch-Schönlein normais Endocardite Sopro/bacteriemia Hemocultura, C3 diminuído, C4

nas, hematúria e proteinúria não nefrótica. A hipertensão é incomum e ocorre em apenas 20% dos casos. A hemorragia pulmonar é o fator mais importante à sobrevida.

O diagnóstico sorológico é dado pelo encontro de anticorpos antimembrana basal circulantes que são detectados em mais de 90% dos pacientes com radioimuno ensaio específico. Os níveis de complemento são normais, e pode haver ANCA perinuclear positivo em até 20% dos casos de significado desconhecido.

Os achados da biópsia renal são muito característicos, com GN proliferativa necrotizante e formação de crescentes em mais de 50% dos glomérulos. A IF revela um depósito contínuo de IgG e C₃ ao longo da membrana basal glomerular, assim como em túbulos (Figuras 10 a 12).

O tratamento deve ser instituído precocemente e precisa ser agressivo, com imunossupressão (corticoides, ciclofosfamida, azatioprina) e plasmaférese, se necessário. Com isso, a sobrevida renal melhorou, atingindo até 90% em 1 ano, se a terapêutica for instituída antes de a creatinina atingir 5 mg/dL. Pacientes que requerem diálise no início da doença raramente recuperam a função renal. O transplante renal está indicado desde que realizado em uma ocasião em que a dosagem de anticorpo antimembrana basal glomerular seja consistentemente negativa por 2 a 3 meses antes do transplante.

Glomerulonefrite pauci-imune

As doenças renais que mais comumente se expressam como GN pauci-imunes são aquelas com comprometimento sistêmico, como a granulomatose com polian-

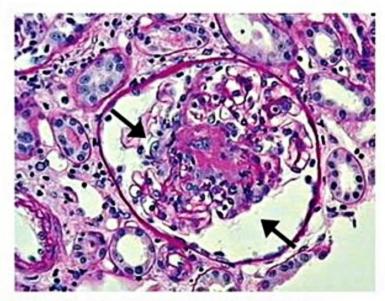


Figura 10. MO: Necrose segmentar do tufo glomerular.

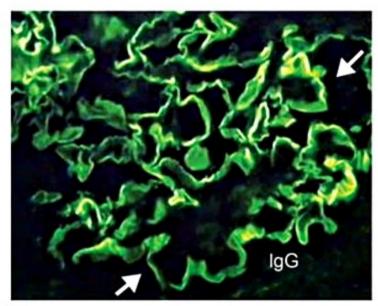
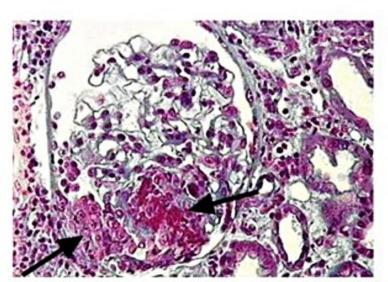


Figura 11. IF: Deposição linear contínua de IgG na membrana basal glomerular.

geíte e a poliangeíte microscópica²⁷. A forma idiopática limitada exclusivamente ao rim é menos frequente. A lesão histológica costuma ser uma forma proliferativa segmentar e focal necrotizante com crescentes e infiltrado intersticial leucocitório no espaço túbulo-intersticial, exteriorizando-se sob a forma clínica de GNRP de diferentes gravidades em razão do percentual de crescentes encontrados (Figuras 13 a 15).

O achado de um anticorpo circulante (ANCA) em cerca de 80% dos casos sugere que essas entidades sejam um espectro da mesma doença. A forma de acometimento exclusivamente renal, GN pauci-imune crescêntica idiopática, ocorre mais em homens idosos, com presença de ANCA perinuclear antimieloperoxidase em pelo menos 70% dos pacientes. A pesquisa de imunocomplexos circulantes, assim como de crioglobulinas e anticorpo antimembrana basal de glomérulo, é sempre negativa, assim como os níveis de complemento são sempre normais. O tratamento agressivo com corticoides e outros imunossupressores são eficazes, com resposta terapêutica variável.



■ Figura 13. MO: Lesão necrotizante com proliferação extracapilar (crescente inicial).

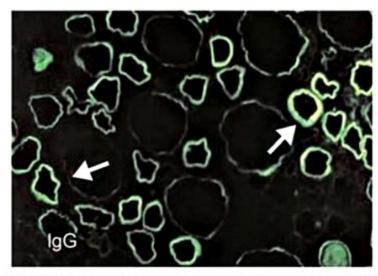


Figura 12. IF: Deposição linear contínua de IgG na membrana basal tubular.

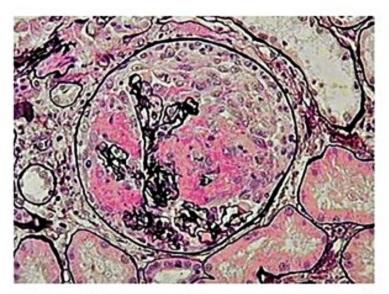


Figura 14. MO: Necrose maciça associada à crescente circunferencial.

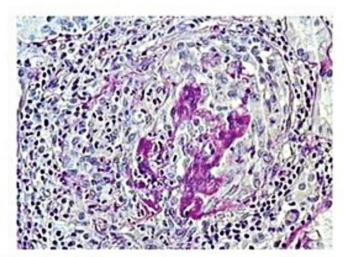


Figura 15. MO: Crescente celular.

Proteinúria assintomática

É definida quando existe proteinúria isolada em valores acima de 150 mg/dia e abaixo de 3 g/dia na ausência de outros achados urinários, como hematúria, e também sem sinais ou sintomas sistêmicos, como edema e/ou hipertensão. É, portanto, um diagnóstico feito por exame de urina. As doenças mais frequentes nesse grupo são a glomeruloesclerose segmentar e focal e a glomerulonefrite membranosa (Quadro 1), que têm evolução benigna a menos que mudem suas características clínicas, com desenvolvimento de hipertensão ou proteinúria maciças.

A microalbuminúria, definida como a excreção de 30 a 300 mg de albumina/dia, é um importante marcador de doença glomerular, abaixo da proteinúria clínica. Esse parâmetro é também utilizado para identificar o risco de desenvolvimento de nefropatia em pacientes diabéticos, assim como risco cardiovascular em pacientes hipertensos. O achado de outras proteínas urinárias, que não a albumina, tem significado fisiopatológico próprio.

Assim, a proteinúria tubular, constatada pelo achado urinário de beta-2-microglobulina, retinol binding protein (RBP) ou outras proteínas de baixo peso molecular (menor que 68 mil), é característica de doenças com comprometimento do túbulo intersticial, quer primário (nefrite túbulo intersticial), quer secundário a glomerulopatias (GESF). Nelas, é um marcador de mau prognóstico, em geral indicando lesão avançada.

A proteinúria encontrada em estados de hiperprodução de proteínas, sobretudo cadeias leves de globulinas filtradas pelo glomérulo, é característica de paraproteinemias e deve ser pesquisada de modo adequado, já que não é detectada por testes laboratoriais que detectam somente albumina.

O achado de pequenas quantidades de albumina também pode ocorrer em certas situações funcionais, não patológicas, como febre ou estados hiperadrenérgicos, sendo denominada proteinúria funcional, ou desencadeada pela posição ortostática e deambulação, sendo chamada de ortostática.

Quanto à indicação de biópsia renal em proteinúria assintomática, a probabilidade de se encontrar rim normal ou com pequenas alterações é grande, e, como tais achados não mudam o tratamento do paciente, a biópsia não é indicada.

Síndrome nefrótica

É uma síndrome clinicolaboratorial decorrente do aumento de permeabilidade às proteínas plasmáticas, caracterizando-se por proteinúria acima de 3 g/1,73 m² de superfície corpórea/dia, com consequente hipoalbuminemia e edema.

O achado de hiperlipidemia não é obrigatório, porém é muito comum, assim como os distúrbios relacionados à hipercoagulabilidade por perda de fatores de coagulação, a desnutrição proteica e a suscetibilidade às infecções. Entre as glomerulopatias que mais frequentemente causam síndrome nefrótica estão, entre as primárias, a glomerulopatia de lesões mínimas, GESF e GN membranosa, e, entre as secundárias, a glomeruloesclerose diabética (Quadro 1).

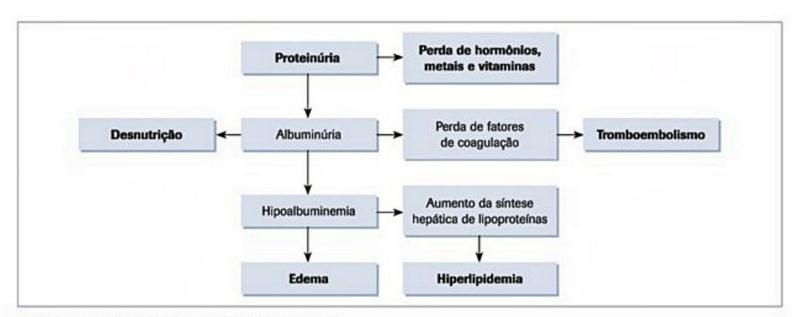


Figura 16. Distúrbios metabólicos da síndrome nefrótica.

Os distúrbios metabólicos secundários à proteinúria elevada, como edemas, hiperlipidemia, desnutrição e tromboembolismo, são importantes acometimentos extrarrenais presentes na síndrome nefrótica e podem ser visualizados na Figura 16.

Proteinúria

Na fisiopatologia da proteinúria, estão envolvidos fatores locais de alterações da superficie filtrante do glomérulo e fatores sistêmicos. Quanto aos fatores locais, estudos antigos aventavam o papel de cargas negativas normalmente presentes na membrana basal glomerular como o principal fator de restrição à passagem de proteínas.

No entanto, recentemente, tem-se destacado o papel do podócito como elemento anatômico básico na preservação da função de barreira à passagem de proteínas pela membrana glomerular, e qualquer perturbação dessa célula repercutiria na proteinúria²⁸.

Um novo campo de estudo de proteinúria tem se aberto com descrições de alterações da estrutura do citoesqueleto da célula podocitária pela ausência da proteína podocina, ou por falta de interligação adequada entre os processos podocitários, como se constata na ausência de nefrina, a principal proteína expressa na membrana de fenda.

Assim, a falta do gene (NPHS1) da nefrina expressa uma doença conhecida como síndrome nefrótica congênita forma finlandesa, em que a manifestação clínica da proteinúria e da hipoalbuminemia já ocorre intraútero. A nefrina é uma proteína de adesão celular que possui uma porção internalizada curta no processo podocitário, exerce sua ação predominante pela sua porção extracelular longa localizada na membrana da fenda interpodocitária e tem a capacidade de se acoplar a outras moléculas de nefrina, funcionando como um "fecho" para essa membrana²⁹.

Qualquer alteração na expressão da nefrina, ou até de sua interação com outras proteínas estruturais por meio de sua porção intracelular, pode levar a distúrbios de permeabilidade e proteinúria.

Além de fatores locais, a proteinúria pode ser causada por fatores circulantes. Assim, admite-se que, em situações particulares, como no transplante renal, a instalação muito precoce de proteinúria, em horas ou dias pós-transplante renal em pacientes com GESF, a causa da recidiva deva ser um fator circulante ainda desconhecido, apesar das buscas intensas nesse sentido³⁰.

Edema

O edema na síndrome nefrótica ocorre por dois mecanismos principais³¹. Uma teoria clássica, chamada de *un*derfill, aventa que a proteinúria leva a hipoalbuminemia, queda da pressão oncótica no plasma e extravasamento de líquido para o interstício com contração de volume intravascular. A hipovolemia estabelecida estimula a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e/ou

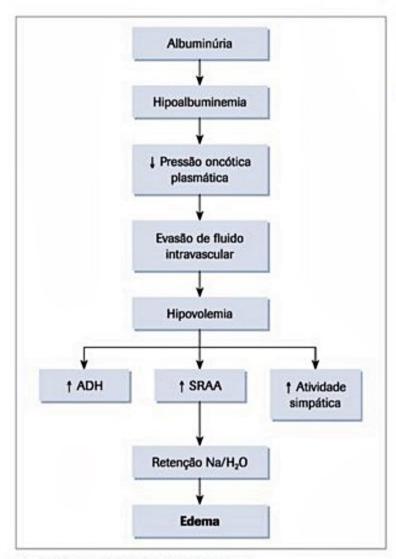


Figura 17. Síndrome nefrótica (underfill).

do sistema nervoso simpático e/ou da secreção de arginina-vasopressina, com consequente retenção de sódio e água. Essa teoria isoladamente, no entanto, não se mostrou convincente, pois medidas de volemia mostraram valores baixos em apenas 30% dos pacientes. A representação esquemática do *underfill* está na Figura 17.

Outra teoria para explicar o edema da síndrome nefrótica foi, então, proposta. Nela, o mecanismo primaria-

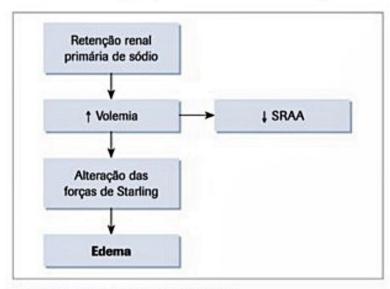


Figura 18. Síndrome nefrótica (overfill).

mente alterado seria intrinsicamente renal, mais precisamente em túbulos renais que estariam hiperativos, reabsorvendo primariamente mais sódio e água e levando o paciente a um balanço positivo. A representação esquemática de *overfill* na síndrome nefrótica está na Figura 18. Os mecanismos deflagrados para esse aumento primário da reabsorção de sódio seriam mediados por fatores urinários que acompanham a proteinúria.

Estudos em animais mostram uma expressão aumentada do transportador de sódio ENaC mediada pela plasmina urinária, assim como maior atividade do transportador Na-K-ATPase no segmento coletor do túbulo^{32,33}.

Estudos clínicos e experimentais apontam para a hipótese do overfill na gênese do edema, porém, nas fases
avançadas, em que a hipoalbuminemia é intensa, certamente o papel de uma hipovolemia predomina por meio
do underfill. As características clínico-laboratoriais do paciente nefrótico que levam a pensar em underfill são: albumina plasmática menor que 2 g%, hipotensão postural
e ritmo de filtração glomerular maior que 50%. Já o overfill é encontrado frequentemente em situações com albumina maior que 2 g%, ritmo de filtração glomerular abaixo de 50% e presença de hipertensão arterial (Quadro 5).

A histologia renal não permite diferenciar entre os dois mecanismos de formação de edemas, porém a glomerulopatia de lesões mínimas está muitas vezes associada a um *underfill*.

Hipercoagulabilidade

É bem conhecida a tendência a tromboses tanto arteriais quanto venosas nos pacientes nefróticos, sobretudo naqueles altamente proteinúricos. Essa tendência ocorre pela predominância de alguns fatores pró-coagulantes em relação aos fibrinolitoicos.

Fator VIII (globulina anti-hemofílica) está marcadamente elevado na maioria dos pacientes nefróticos, predominantemente por síntese em células endoteliais. Síntese hepática aumentada condiciona elevação de níveis circulantes dos fatores V e VII, assim como fibrinogênio.

Por outro lado, alguns fatores que se opõem à coagulação podem também estar diminuídos. Assim, é relatada uma deficiência de antitrombina III, o mais importante inibidor da trombina. Em estudo em seres humanos, constatou-se uma correlação entre a deficiência de antitrombina III e o evento tromboembólico.

O aumento do número de plaquetas, assim como de sua agregação induzida pelo ADP, está, habitualmente, presente no estado nefrótico.

O sistema fibrinolítico muitas vezes está alterado na síndrome nefrótica. A concentração plasmática de plasminogênio está, em geral, reduzida por conta da perda renal. Em resumo, várias anormalidades na coagulação podem ser responsáveis pela hipercoagulabilidade no estado nefrótico. As mais importantes são: níveis plasmáticos elevados de fatores V, VII e VIII; hiperfibrinogenemia; deficiência de antitrombina III e proteína S; distúrbios da fibrinólise; hiperatividade plaquetária e trombocitose.

A incidência de tromboses em pacientes nefróticos é muito variável na literatura, basicamente em função da forma de abordagem diagnóstica, e oscila de 2,5 a 25%.

As tromboses podem ser venosas, mais frequentes, e arteriais. A trombose de veia renal, que prevalece em glomerulonefrite membranosa, pode estar presente em até 50% dos pacientes com essa doença. É importante lembrar que a trombose venosa, sobretudo a de veia renal, pode ser assintomática clinicamente, sendo apenas detectada por exames auxiliares como Doppler ou tomografia.

A biópsia renal pode mostrar alguns sinais secundários à trombose, como edema intersticial e marginação de leucócitos polimorfonucleares nos capilares do glomérulo.

A complicação mais séria da trombose, a embolia pulmonar, também pode ser difícil de diagnosticar e tem prevalência muito variável entre as diversas séries publicadas, desde zero até 26%.

Pacientes nefróticos com tromboses agudas devem ser submetidos à anticoagulação plena, obtendo-se bons resultados clínicos com a recanalização das áreas afetadas. A hipoalbuminemia é um fator que dificulta a anticoagulação do paciente. É discutido na literatura o tempo de manutenção do anticoagulante, que não deve ser menor que 3 a 6 meses ou até mais tempo, caso persista o estado nefrótico, principalmente em vigência de proteinúrias graves³⁴.

Considerando-se que entre 20 e 25% da população nefrótica pode, em algum momento, desenvolver trombose vascular, discute-se fortemente a anticoagulação profilática nesse grupo de pacientes, sobretudo naqueles com glomerulonefrite membranosa.

Hiperlipidemia

A hiperlipidemia é um achado muito frequente na síndrome nefrótica³⁵. O encontro de colesterol total aumentado, em especial do LDL colesterol, associa-se a uma alteração na composição do LDL, que se torna uma partícula mais aterogênica. Pacientes com proteinúrias elevadas e insuficiência renal podem apresentar, com mais frequência, aumento de triglicérides associado ao aumento do LDL. A elevação de LPA pode ocorrer e leva a um risco maior de doença ateroesclerótica. Os mecanismos responsáveis pela hiperlipidemia na síndrome nefrótica ainda não estão completamente elucidados. Postulam-se três mecanismos básicos: primeiro, acredita-se que a re-

dução da pressão oncótica, secundária à hipoalbuminemia, estimula diretamente a síntese hepática de lipoproteínas. Um segundo mecanismo propõe uma redução do catabolismo da VLDL secundário à redução da atividade da LPL (em virtude da hipoalbuminemia) ou por conta da perda urinária de substâncias necessárias para o metabolismo da VLDL. Um terceiro mecanismo que pode contribuir para o aumento dos níveis de colesterol é a redução da atividade do receptor de LDL. Esses três mecanismos provavelmente não ocorrem de maneira isolada, sendo possível uma combinação entre eles.

A gravidade da hipercolesterolemia está inversamente correlacionada com a queda da pressão oncótica. Estudos in vitro demonstraram que a redução da pressão oncótica estimula de modo direto a transcrição hepática para o gene da apolipoproteína B. Estudos em animais demonstram que a elevação da pressão oncótica com a infusão de albumina ou dextrana promove a redução dos níveis de colesterol em nefróticos³⁴.

O risco de aterosclerose foi estudado por Ordonez et al., que abordaram doença arterial coronariana em 157 pacientes nefróticos não diabéticos, encontrando um risco relativo 5,5 vezes superior ao do grupo-controle. Estudos em autópsias realizados em crianças e adultos jovens com doença renal proteinúrica que faleceram com idade média de 14,9 ± 7,7 anos detectaram, em mais de 75% dos caos, evidência de aterosclerose.

As alterações lipídicas dos pacientes nefróticos revertem com a remissão da doença, seja ela espontânea ou induzida por drogas. Nos pacientes com proteinúria mantida e prolongada, o tratamento da hiperlipidemia pode ser benéfico, embora ainda bastante discutível. Com relação à utilização de drogas redutoras de lípides nos pacientes portadores de síndrome nefrótica, as mais indicadas seriam os inibidores da HMGCoA redutase, em virtude da maior efetividade e do menor número de efeitos colaterais.

Etiologia e diagnóstico diferencial da síndrome nefrótica

Em estudo de biópsia renal³⁶, praticamente 90% dos pacientes com síndrome nefrótica apresentam como causa da síndrome as doenças relatadas na Tabela 1.

	Literatura	HCFMUSP
Doença de lesão mínima	10-15%	7,8%
Glomeruloesclerose segmentar e focal	20-25%	32,1%
Glomerulopatia membranosa	25-30%	19,6%
Glomerulonefrite membranoproliferativa	596	15%
Outras (proliferativas e esclerosantes)	15-30%	25,5%

A biópsia renal, em adultos, define diagnóstico, terapêutica e prognóstico. Já em crianças, ela é de indicação excepcional diante da grande incidência da doença de lesão mínima, que tem boa resposta terapêutica a corticoide.

A doença de lesão mínima e a GESF, diante de mecanismos comuns de patogênese e tratamento, estão agrupadas nas podocitopatias.

Podocitopatias

Várias doenças glomerulares, em geral nefróticas, apresentam-se, basicamente, com alteração estrutural expressa pela simplificação ou pela retração dos processos podocitários secundários a alterações de proteínas estruturais da célula podocitária ou da membrana de fenda. Essas estruturas, junto à membrana basal glomerular e as células endoteliais, compõem os elementos básicos da filtração glomerular. Chamam-se podocitopatias as doenças que acometem primariamente o complexo podócito-membrana de fenda. Outros achados histológicos, como expansão de matriz mesangial ou sinéquias, podem aparecer nas podocitopatias.

Agressões ao podócito podem ser de origem genética (disfunções gênicas), ambiental ou idiopática, e seus fenótipos clínicos variam em razão da agressividade, do tempo e do tipo de doença.

Podócitos (Figura 19) são células altamente diferenciadas, terminais, de morfologia e função complexas e que fazem parte da estrutura do capilar glomerular.

Estão situados na camada mais externa, e suas pedicelas (processos podocitários) estão ancoradas à membrana basal glomerular por meio de proteínas, como alfa-3 e beta-1-integrinas e alfa e betadistroglicanas. As pedicelas estão conectadas entre si por meio de estruturas especializadas de junção célula-célula (diafragma de fenda), das quais fazem parte, entre outras, as seguintes proteínas: nefrina, podocina, Neph 1 e P-caderina. Essas proteínas estão intimamente relacionadas a proteínas do citoesqueleto da célula podocitária, entre elas actina, alfa-actina e sinaptopodina, permitindo que quaisquer alterações na membrana de fenda possam resultar em modificações fenotípicas da célula podocitária²⁹.

O quadro clínico inicial das podocitopatias decorre de alterações de permeabilidade glomerular à albumina, com aparecimento de proteinúria em vários níveis, inclusive no nefrótico.

Assim, o fenótipo da doença pode ser de pouco ou muito edema com dislipidemia, e a função renal é variável. A hipertensão pode estar presente, porém a hematúria é incomum.

Em crianças, a doença de lesões mínimas predomina, enquanto, no adulto, o predomínio é de glomerulosclerose segmentar e focal. A investigação de causas genéticas em crianças é fundamental, começando-se pela história familiar. Ainda faltam dados populacionais extensos sobre a prevalência genética das podocitopatias, porém, em crianças com menos de 1 ano de idade, Hinkes et al. mostraram, por meio de estudo gênico de DNA

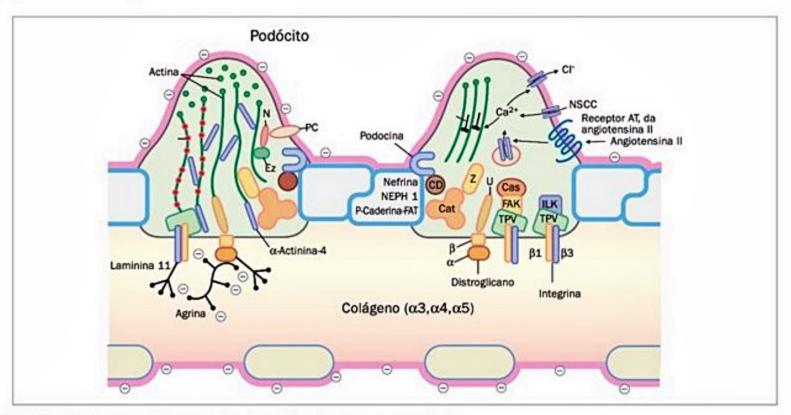


Figura 19. Representação esquemática do podócito e de sua estrutura molecular.

em sangue periférico, na população europeia não escandinava, a presença de mutação gênica em dois terços dos pacientes, sendo mais frequente a mutação do gene NPHS2 (37,5%), seguido pelo NPHS1 (22,5%).

O estudo das podocitopatias mostrou grande progresso com a descrição molecular das proteínas expressas pelo podócito e suas regulações gênicas.

A mutação do gene NPHS1, que causa a síndrome nefrótica congênita tipo finlandesa, é a mais antiga e bem estudada entre as podocitopatias de causas genéticas. A mutação, descrita frequentemente em famílias de origem finlandesa, é autossômica recessiva e exterioriza-se por proteinúrias muito elevadas ainda intraútero. Recentemente, foram descritas outras mutações, além das originais, diversificando as características genéticas da doença.

A doença, expressa sob a forma histológica de esclerose mesangial, não é responsiva a tratamento e evolui para a perda de função renal com indicação de transplante renal assim que as condições das crianças o permitirem.

Mutações do gene NPHS2, que codifica a podocina, estão presentes em 26% das famílias com glomerulosclerose segmentar e focal hereditária e em 12 a 19% dos casos esporádicos em populações pediátricas. O fenótipo da doença é o de uma síndrome nefrótica córtico-resistente com risco reduzido de recorrência no transplante renal. O polimorfismo mais comum é o R229Q, com frequência na população geral de 0,03 a 0,013. Na população brasileira, esse polimorfismo foi associado à microal-buminúria e, na população europeia, a um risco aumentado de glomerulosclerose segmentar e focal.

Além dessas causas genéticas, o podócito pode ser agredido por:

Agentes virais: HIV, parvovírus B19, citomegalovírus.

- Drogas: pamidronato, ciclosporina.
- Linfocinas: IFN-alfa e IFN-beta.
- Agentes mecânicos: hiperfiltração adaptativa.

Por outro lado, as podocitopatias de causas desconhecidas são as mais frequentemente encontradas. Para uma melhor compreensão das doenças do podócito, suas causas e seus aspectos histopatológicos, propomos a classificação encontrada no Quadro 6.

Doença de lesão mínima

A doença de lesão mínima (DLM) é responsável por 80% das síndromes nefróticas em crianças com menos de 16 anos, sendo o seu pico de incidência entre 2 e 6 anos, e até 20% em adultos³⁷. Sua apresentação típica é de síndrome nefrótica pura, e, em adultos, a hipertensão e a hematúria microscópica podem estar presentes em 30% dos pacientes. O achado de hipovolemia com insuficiência renal leve ou moderada é muito relacionado à hipoalbuminemia. A etiologia da DLM é desconhecida, sendo rotulada como idiopática, porém é comum sua instalação após infecções de trato respiratório, manifestações atópicas ou imunizações. Alguns medicamentos, como anti-inflamatórios não hormonais, e doenças linfoproliferativas estão associados à doença (Quadro 7).

A remissão da síndrome nefrótica com a retirada desses medicamentos ou com o tratamento da doença de base faz sugerir fortemente essa relação patogênica.

A histologia renal à microscopia de luz é normal, não havendo depósitos à imunofluorescência. À microscopia eletrônica, a membrana basal glomerular é normal, notando-se uma "fusão" dos processos podocitários das células epiteliais viscerais ao longo das alças capilares (Figura 20).

Podocitopatias	Formas idiopáticas	Formas genéticas	Formas reativas
Doença de lesão mínima (DLM)	DLM idiopática esteroide sensível esteroide resistente	Não sindrômicas: NPHS2	Doença de Hodgkin Estímulos imunogênicos Drogas: anti-inflamatórios não hormonais, penicilamina interferon-alfa e beta, ouro
Glomerulosclerose segmentar e focal (GESF)	GESF idiopática esteroide sensível esteroide resistente	Não sindrômicas: NPHS1 + NPHS2 NPHS2 ACTN-4 CD2AP TRPC6 WT1 Sindrome: nail-patella	GESF adaptativa: redução de massa renal (displasia, refluxo) massa renal inicialmente normal (obesidade, anemia falciforme, cardiopatia cianótica) associada a drogas: ciclosporina, tacrolimus, pamidronato
Esclerose mesangial difusa (EMD)	EMD idiopática	Não sindrômica: NPHS1 (finlandesa) WT1 NPHS2 Sindrômica: WT1(Denys-Drash)	
Glomerulopatia colapsante (GPC)	GPC idiopática	Não sindrômica: COQ2 Sindrômica: insuficiência renal mioclônica	Associada a infecções: vírus (HIV, parvovírus B19) Associada a outras doenças: microangiopatia trombótica Associada a medicações: pamidronato interferon-alfa

Quadro 7. Causas de doença de lesões mínimas

Idiopática

Associada a doenças sistêmicas ou drogas Anti-inflamatórios não hormonais, rifampicina, interferon-alfa Doença de Hodgkin Aids Nefropatia de IgA

Tratamento

A doença de lesões mínimas é altamente responsiva a corticoide, com 90% de remissão em crianças e 70 a 80% em adultos, em 8 semanas. Portanto, o tratamento em adultos deve ser mais prolongado, sendo considerados córtico-resistentes aqueles sem remissão após tratamento por 16 semanas. Tanto adultos como crianças apresentam recidivas frequentes, entre 30 e 50% no primeiro ano, ou podem se tornar córtico-dependentes. Para esses casos, está indicado um agente alquilante, como ciclofosfamida ou clorambucila e, mais recentemente, ciclosporina em doses baixas.

Glomeruloesclerose segmentar e focal

Relatos na literatura em pacientes entre 20 e 40 anos mostram até 40% de frequência de glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) entre as causas de síndrome nefrótica idiopática. No nosso meio, é de 29,6% em adultos, sendo a forma mais comum de glomerulopatia^{36,38}.

Além da forma idiopática, algumas causas de GESF são relatadas, destacando-se sobretudo a GESF colapsante do HIV, a GESF do hiperfluxo e da obesidade (Quadro 8).

A apresentação típica dos pacientes é de síndrome nefrótica em 70% com hipertensão entre 30 a 50% e hematúria em metade dos pacientes. Apenas 20 a 30% deles apresentam redução do ritmo de filtração glomerular. Os níveis de complemento e outros testes sorológicos são normais.

À microscopia óptica, inicialmente apenas alguns glomérulos mostram alguns segmentos de alças capilares com sinéquias ou hialinizados. No entanto, a evolução da lesão é no sentido da esclerose global. Os achados de imu-

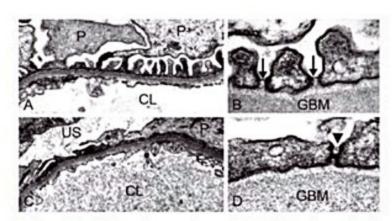


Figura 20. A e B: capilar e membrana da fenda (setas) normais. C e D: fusão de podócitos e perda da membrana da fenda (seta) em DLM.

Quadro 8. Etiologia da GESF

Idiopática (maioria)

Associada a doenças sistêmicas e drogas

HIV

Herolna

Diabete melito

Consequência de hipertensão glomerular

Oligonefropatias congênitas: agenesia renal unilateral,

oligomeganefronia

Perda de néfrons adquirida: ressecção cirúrgica, nefropatia do refluxo, glomerulonefrites

Outras respostas adaptativas: nefropatia, anemia falciforme, obesidade e apneia do sono

nofluorescência são inespecíficos com presença de IgM e C₃ comumente aí aprisionadas (Figura 21).

A evolução clínica da doença não tratada é de proteinúria persistente e perda de função, o que ocorre 5 a 20 anos após a apresentação. A remissão espontânea é rara.

Tratamento

É ainda controverso, porém os melhores resultados são com corticoterapia prolongada em dose plena por 16 semanas e redução progressiva da dose a seguir. A associação com adquilantes ou, recentemente, com ciclosporina em um tempo mais prolongado e menor dose permitiu remissão de 40 a 60% na atividade clínica dos pacientes, aumentando sua sobrevida renal.

Glomerulopatia membranosa

A glomerulopatia membranosa (GMP) é o padrão histológico mais comum entre as causas de síndrome nefrótica em algumas regiões, como nos Estados Unidos, onde é relatada em 25 a 35% dos casos, enquanto em nosso meio é a segunda causa, ficando atrás da GESF³⁴. Seu pico de incidência é entre 30 e 50 anos. Além da forma primária, pode também ser encontrada associada a infecções como hepatite B e C, medicamentos como sais de

Figura 21. Área de esclerose e sinéquia em GESF.

ouro, a alguns tumores sólidos e ao lúpus eritematoso sistêmico (LES) (Quadro 9).

A maioria dos pacientes apresenta-se com síndrome nefrótica, e a proteinúria é não seletiva. A hematúria ocorre em 50% dos casos, e a leucocitúria é rara. A hipertensão é pouco frequente, somente em 10 a 30% dos pacientes, porém é comum na evolução para perda de função renal. Testes sorológicos são negativos³⁹.

À microscopia óptica, há um espessamento difuso da membrana basal glomerular com formação de espículas, mais visíveis à coloração pela prata, e que correspondem a projeções de membrana basal recém-formada que tentam englobar os depósitos subepiteliais de IgG e C₃ característicos da patologia. O envolvimento patogênico desses imunocomplexos ainda é controverso. Admite-se que eles seriam resultantes de reação entre autoanticorpos e antígenos aí plantados (Figuras 22 a 24).

Estudos recentes identificaram um antígeno localizado em podócitos, o receptor M da fosfolipase A₂ (PLA₂-R), que seria o alvo de anticorpo formado principalmente por IgG₄, resultando numa reação local antígeno-anticorpo com posterior recrutamento de elementos do sistema complemento e reação inflamatória.

O anticorpo anti PLA₂-R pode ser encontrado circulante em 70 a 80% dos pacientes com GN membranosa, e sua relação com parâmetros clínicos da doença, como atividade imunológica, proteinúria, progressão e correlações histológicas, ainda está em estudos⁴⁰.

Quadro 9. Condições associadas à glomerulopatia membranosa

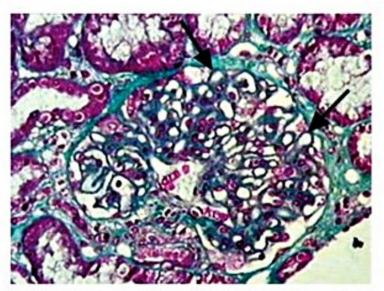
Idiopática (maioria)

Infeções: hepatites B e C, sífilis secundária, malária, esquistossomose, leora

Doença autoimune: LES, doença reumatoide, síndrome de Sjögren, doença de Hashimoto, doença de Graves, espondilite anquilosante

Neoplasia: carcinoma de colo, mama ou pulmão, melanoma

Medicamentos: ouro, penicilamina, AINH



■ Figura 22. MO: Espessamento difuso da parede capilar com formação de espículas (setas).

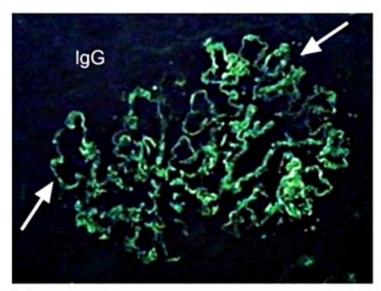


Figura 23. IF: Depósitos granulares de IgG ao longo da parede capilar (setas).

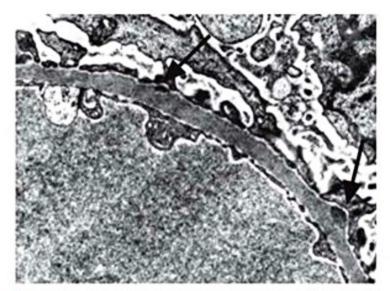


Figura 24. Depósitos eletrodensos subepiteliais (seta). Achatamento de podócitos (setas).

A evolução clínica descrita em até 40% dos casos é de remissão e progressão para insuficiência renal crônica em 30% em cerca de 10 a 15 anos. Marcadores de mau prognóstico são sexo masculino, idade avançada ao instalar-se, hipertensão, proteinúria severa e insuficiência renal. O tratamento apenas com corticoide é ineficaz. Os esquemas de tratamento com associação de corticoide e ciclofosfamida, clorambucila ou ciclosporina em tempo mais prolongado devem ser lembrados quando houver marcadores de mau prognóstico. Os resultados terapêuticos com remissão de 30 a 50% são relatados⁴¹.

Considerações finais

Glomerulopatias primárias são doenças que acometem o glomérulo e que apresentam características inflamatórias ou não. As formas inflamatórias podem ser imunologicamente mediadas ou não. Participam na patogênese da lesão imunológica:

- Reatividade de autoanticorpos circulantes a antígenos.
- Formação in situ de imunocomplexos consequente a antígenos externos plantados no glomérulo.
- Deposição de imunocomplexos já formados na circulação sistêmica.
 - Mediadores inflamatórios locais e sistêmicos.

Mecanismos de lesão não imunológica, como hipertensão intraglomerular e hiperfiltração, estão frequentemente presentes, somando-se às causas imunológicas para a progressão crônica das glomerulopatias.

Quanto ao quadro clínico, as glomerulopatias se exteriorizam por hematúria (formas nefríticas) e/ou proteinúria (formas nefróticas). A síndrome nefrítica, além da hematúria, caracteriza-se por hipertensão, edemas, proteinúria discreta e perda de função variável, inclusive com formas rapidamente progressivas (GNRP). Por outro lado, a síndrome nefrótica apresenta-se com proteinúria maciça, hipoalbuminemia e edemas, com pequeno componente inflamatório, porém com grande aumento de permeabilidade glomerular a proteínas.

Quanto à patogênese do edema na síndrome nefrítica, ele ocorre predominantemente por overfill, enquanto, na síndrome nefrótica, há predomínio do underfill. No entanto, de forma prática, os dois mecanismos underfill e overfill podem estar presentes no mesmo paciente nefrótico em momentos diferentes de sua evolução.

O diagnóstico clínico das doenças glomerulares é dificultado na prática, porque uma mesma doença pode se apresentar com características nefríticas e nefróticas (Quadro 10).

Assim, a biópsia renal com estudo histológico por microscopia óptica, imunofluorescência ou até eletrônica é um recurso diagnóstico imprescindível.

Para o diagnóstico diferencial das glomerulopatias primárias com exteriorização nefrítica, sugerimos a utilização da Figura 25, e um resumo das apresentações clínicas das principais glomerulopatias está no Quadro 11.

Agradecemos à sra. Denise Cristina Duarte pelos serviços de digitação e secretaria e ao Serviço de Anatomia Patológica pelas fotos.

Quadro 10. Características nefríticas e nefróticas das doenças glomerulares

	Nefrótica	Nefritica
Lesão mínima	++++	-
G. membranosa	++++	+
GESF	+++	++
G. mesangial	++	++
G. membranoproliferativa	++	+++
GNDA	+	++++
G. crescêntica	+	++++

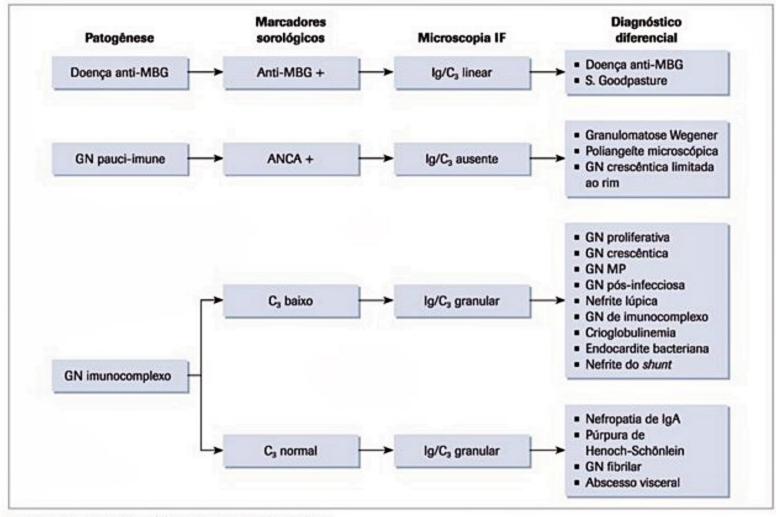


Figura 25. Diagnóstico diferencial das glomerulonefrites.

GNDA pós- -infecciosa	Antecedente de infecção (7 a 21 dias) Edema, hipertensão, hematúria e perda de função variável Histologia com proliferações endo e exocapilar Frequentemente, resolução espontânea com restituição integral de histologia e função
Glomerulonefrite pauci-imune	Associação com vasculites ANCA-relacionadas (Wegener, poliangeite microscópica) Hematúria, perda de função, insuficiência renal importante nas formas rapidamente progressivas Histologia com crescente e lesão necrotizante Frequente evolução para IRC se não tratada precocemente com imunossupressão
Glomerulonefrite por IgA	Apresentação em 1/3 dos casos com hematúria macroscópica recidivante, 1/3 com hematúria e proteinúria e o restante com GN rapidamente progressiva, hipertensão maligna, síndrome nefrótica e síndrome de Henoch-Schönlein Indicado tratamento com IECA; considerar tratamento com imunossupressão se houver sinais de progressão da doença Histologia com proliferação mesangial e depósitos de IgA Evolução para IRC em 30% (10 anos)
	(continus)

(continuação)	
Doença de lesão mínima	Predomina em crianças Sempre nefrótica; sem perda de função Histologia de rim normal (MO e IF) com fusão de podócitos (ME) Boa resposta a corticoide
Glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF)	A mais frequente em adultos Predominantemente nefrótica; perda de função na evolução (30 a 40% em 5 anos) Esquemas de tratamento com imunossupressão com resposta em 50 a 70%
Glomerulopatia membranosa	Pico de incidência acima de 60 anos Histologia com espículas e depósitos de IgG subepiteliais Predominantemente nefrótica; remissão espontânea em 30 a 40% e evolução para IRC dialítica em 20 a 30% em 10 anos Resposta terapêutica a tratamento imunossupressor em 50 a 70% com recidivas frequentes
Glomerulonefrite membranoproliferativa	Forma idiopática rara, associação frequente a infecções por vírus C e crioglobulinemias (70%). Tipo I com depósitos subendoteliais e tipo II com depósitos densos intramembranosos. IF somente com C3 Protocolos de tratamento não sustentam intervenção específica

Referências bibliográficas

- Malafronte P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betonico GN, et al. Paulista Registry of Glomerulonephritis: 5-years data report. Nephrol Dial Transplant. 2006;21:3098-105.
- Whittier WL, Korbet SM. Timing of complications in percutaneous renal biopsy. J Am Soc Nephrol. 2004;15:142-7.
- Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury or ablation. Am J Physiol. 1985;249:324-37.
- Zatz R, Meyer TW, Rennke HG, et al. Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. Proc Natl Acad Sci. 1985;82:5963-7.
- Cortes P, Zhao R, Riser BL, Narino RG. Regulation of glomerular volume in normal and partially nephrectomized rats. Am J Physiol. 1996;270:356-70.
- Shankland SJ, Ly H, Thai K, Scholey JW. Increased glomerular capillary pressure alters glomerular cytokine expression. Circ Res. 1994;75:844-53.
- Romero F, Rodriguez-Iturbe B, Pana G, et al. Mycophenolate mofetil prevents the progressive renal failure induced by 5/6 renal ablation in rats. Kidney Int. 1999;55:945-55.
- Mundel P, Shankland SJ. Podocyte biology and response to injury. J Am Soc Nephrol. 2002;13:3005-15.
- Kriz W, Hosser H, Hahnel B, et al. From segmental glomeruloesclerosis to total nephron degeneration and interstitial fibrosis. Nephrol Dial Transplant. 1998;13:2781-98.
- Couser NG, Steinmuller DR, Stilmant MM, et al. Experimental glomerulonephritis in the isolated perfused rat kidney. J Clin Invest. 1978;62:1275-87.
- Borza DB, Neilson EG, Hudson BG. Pathogenesis of Goodpasture syndrome: a molecular perspective. Semin Nephrol. 2003;23:522-31.
- Monteiro RC. Pathogenic role of IgA receptor in IgA nephropathy. Contrib Nephrol. 2007;157:64-9.
- Couser WG, Salant DJ. In situ immune complex formation and glomerular injury. Kid Intern. 1980;17:1-13.
- 14. Quigg RJ. Complement and the kidney. J Immunol. 2003;171:3319-24.
- Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. Kid Intern. 2003;63:1164-77.
- Zatz R, Fujihara CK. Mecanismos de progressão das glomerulopatias. In: Barros RT, Alves MAR, Dantas M, Kirszrajn GM, Sens YAS, eds. Glomerulopatias. Patogenia, Clínica e Tratamento, 2.ed. São Paulo: Sarvier; 2006. p.100-19.
- Remuzzi G, Butini T. Pathophysiology of progressive nephropathies. N Engl J Med. 1998;339:1448-56.
- Woronik V. Classificação das síndromes glomerulares. In: Barros RT, Alves MAR, Dantas M, Kirszrajn GM, Sens YAS, eds. Glomerulopatias. Patogenia, Clínica e Tratamento, 2.ed.. São Paulo: Sarvier; 2006. p.48-54.
- Woronik V. Glomerulopatias primárias. In: Riella MC, ed. Princípios de Nefrologia e distúrbios hidroeletrolíticos, 4.ed.. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p.402-23.

- Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C, et al. A tricontinental view of IgA nephropathy. Nephrol Dial Trans. 2003;18:1541-8.
- Hotta O, Furuta T, Chiba S, et al. Regression of IgA nephropathy: a repeat biopsy study. Amer J Kid Dis. 2002;39:493-502.
- Naugaku M, Couser WG. Mechanisms of immune-deposit formation and the mediation of immune renal injury. Clin Exp Nephrol. 2005;9:183-91.
- Rodriguez-Iturbe B. Epidemic post streptococcal glomerulonephritis. Kidney Intern. 1984;25:129-36.
- Vieira Jr JM, Barros RT. Glomerulonefrites secundárias às infecções bacterianas.
 In: Barros RT, Alves MAR, Dantas M, Kirszrajn GM, Sens YAS, eds. Glomerulopatias.
 Patogenia, Clínica e Tratamento, 2.ed. São Paulo: Sarvier; 2006. p.335-51.
- Fervenza FC, Sethi S, Glassock RJ. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: does it exist? Nephrol Dial Transplant. 2012;27:4288-94.
- 26. Bolton WK. Goodpastures's syndrome. Kid Intern. 1996;50:1753-66.
- Booth AD, Pusey CD, Jayne DR. Renal vasculitis an update in 2004. Nephrol Dial Transplan. 2004;19:1964-8.
- Ly J, Alexander M, Quaggin SE. A podocentric view of nephrology. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2000;13:299-305.
- Tryggvason K. Unravelling the mechanisms of glomerular ultrafiltration: nephrin a key component of the slit diaphragne. J Am Soc Nephrol. 1999;10:2440-5.
- Savin VJ, Sharma R, Sharma M, et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomeruloesclerosis. N Engl J Med. 1996;334:871-83.
- Koomans HA. Pathophysiology of edema in idiopathic nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplat. 2003;18:vi30-2.
- Deschênes G, Gonin S, Zolty E, Cheval L, Rousselot M, Martin PY, et al. Increased synthesis and AVP unresponsiveness of Na, K-ATPase in collecting duct from nephrotic rats. J Am Soc Nephrol. 2001;12(11):2241-52.
- Passero CJ, Mueller GM, Rondon-Berros H, Tofovic SP, Hughey RP, Kleyman TR. Plasmin activates epithelial Na* channels by cleaving the gamma subunit. J Biol Chem. 2008;283(52):36586-91.
- Glassock RJ. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: a clinical conundrum. J Am Soc Nephrol. 2007;18:2221-5.
- Joven J, Villabona C, Villela E, et al. Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. N Engl J Med. 1990;323:579-84.
- Bahiense-Oliveira M, Saldanha LB, Mota ELA, et al. Primary glomerular diseases in Brazil (1979-1990): is the frequency of focal and segmental glomeruloesclerosis increasing? Clin Nephrol. 2004;61:90-7.
- Waldman M, Crew RJ, Valeri A, et al. Adult minimal change disease: clinical characteristics, treatment and outcomes. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2:445-53.
- Troyanov S, Wall CA, Miller JA, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. J Am Soc Nephrol. 2005;16:1061-8.
- Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. Kid Intern. 2001;59:1983-94.
- Beck LH Jr., Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med. 2009;361(1):11-21.
- Cattran DC. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. J Am Soc Nehprol. 2005;16:1188-94.

7

Manifestações Renais das Doenças Sistêmicas

Rui Toledo Barros Viktoria Woronik

SUMÁRIO

Introdução, 602

Lúpus eritematoso sistêmico, 602

Patogénese, 603

Patologia, 603

Classes histológicas da nefrite lúpica, 604

Aspectos clínicos e diagnósticos, 606

Tratamento e prognóstico, 607

Vasculites sistêmicas necrotizantes, 608

Etiologia, 609

Patogênese, 609

Aspectos clínicos e diagnósticos, 609

Patologia, 610

Tratamento e prognóstico, 612

Púrpura de Henoch-Schönlein, 612

Etiologia e patogênese, 612

Patologia, 613

Quadro clínico, 613

Tratamento e prognóstico, 613

Síndrome de Goodpasture, 614

Patogênese, 614

Patologia, 614

Quadro clínico, 615

Tratamento e prognóstico, 615

Síndrome hemolítico-urêmica, 615

Classificação da doença, 616

Patogênese, 616

Aspectos clínicos e diagnósticos, 616

Patologia, 616

Tratamento, 617

Doenças infecciosas, 617

Endocardite bacteriana, 617

Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, 617

Esquistossomose, 619

Outras doenças infectoparasitárias, 619

Paraproteinemias, 620

Mieloma múltiplo e doença de cadeias leves e pesadas, 620

Macroglobulinemia de Waldenström, 620

Crioglobulinemia, 621

Amiloidose, 621

Glomerulonefrites fibrilares, 622

Neoplasias, 623

Doenças hepáticas, 623

Infecção por vírus C, 623

Infecção por vírus B, 624

Cirrose hepática, 624

Considerações finais, 625

Referências bibliográficas, 626

Introdução

Neste capítulo, são estudadas algumas entidades nas quais a doença renal está inserida num contexto de agressões sistêmicas mais variadas, com importantes destaques para as patologias autoimunes, infecciosas, disproteinêmicas e neoplásicas. De modo geral, as principais formas de manifestação clínica dessas doenças se traduzem por alterações da função renal e por quadros variáveis de envolvimento glomerular. A importância das manifestações renais em doenças sistêmicas pode ser comprovada nos mais diversos registros de biópsias renais. No Registro Paulista de Glomerulopatias, que reúne 12 centros hospitalares do Estado de São Paulo, 34,2% das biópsias renais cadastradas se referem a etiologias secundárias, com destaque especial para o lúpus eritematoso sistêmico e para as doenças infecciosas1. Evidentemente, em qualquer registro de biópsias renais haverá sempre um número relativamente pequeno de pacientes com o diagnóstico de nefropatia diabética, uma vez que habitualmente não se indica a biópsia nessa situação. No entanto, ressalte-se que o diabete melito é a doença sistêmica que mais compromete o tecido renal e, em vista de sua importância, é abordado em outra seção deste livro.

Lúpus eritematoso sistêmico

A doença renal é uma manifestação clínica frequente no lúpus eritematoso sistêmico (LES) e se desenvolve por ocasião do diagnóstico ou durante acompanhamento clínico em médio prazo. A prevalência real da nefropatia, entretanto, deve ser maior que 90%, uma vez que a biópsia renal em pacientes sem nenhuma evidência clínica dessa complicação pode revelar alterações glomerulares, especialmente depósitos de imunoagregados à microscopia de imunofluorescência.

O diagnóstico de LES é definido pelo preenchimento de critérios clínicos e laboratoriais estabelecidos pela Associação Americana de Reumatologia (ARA), que definiu uma relação de onze características principais (Quadro 1). Na revisão desses critérios, realizada em 1997, ocorreram modificações apenas no item relativo às alterações imunológicas, com exclusão do critério de presença de células LE e alterado o critério do teste falso-positivo para sífilis, substituído para a presença de anticorpos antifosfolipídicos².

O preenchimento de no mínimo quatro desses critérios, de modo simultâneo ou sequencial, confere 96% de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de LES. O envolvimento renal, com o propósito de atender aos critérios da ARA, é definido pela presença de proteinúria persistente acima de 500 mg/dia e/ou presença de cilindros celulares no sedimento urinário, desde que outras causas de alterações na urinálise estejam afastadas (p. ex., infecções do trato urinário e efeito de drogas).

Em várias séries da literatura mundial, a prevalência do LES na população varia de 14,6 a 50,8 casos por 100.000 habitantes, acometendo principalmente mulheres jovens. Vários fatores têm sido relatados no sentido de poderem influir na prevalência do LES e de suas manifestações renais. Fatores genéticos são importantes, tendo em vista os relatos do predomínio do LES na etnia negra nos Estados Unidos, da frequência aumentada de alguns haplótipos do sistema HLA, do encontro de autoanticorpos em familiares de pacientes com LES e da maior suscetibilidade ao lúpus entre pacientes com deficiências congênitas de frações do sistema complemento^{3,4}.

Quadro 1. Critérios revisados da Associação Americana de Reumatologia para classificação do lúpus eritematoso sistêmico

Erupção na região malar

Erupção discoide

Fotossensibilidade

Úlceras da mucosa oral

Artrite (não erosiva, envolvendo duas ou mais articulações periféricas)

Serosite (pleurite, pericardite)

Alterações renais (proteinúria > 500 mg/dia ou cilindros celulares de qualquer tipo)

Alterações neurológicas (crises convulsivas ou psicose)

Alterações hematológicas (anemia hemolítica ou leucopenia, linfopenia, plaquetopenia)

Alterações imunológicas (anticorpos anti-DNA nativo, anti-Sm ou antifosfolipídico)

Anticorpos antinucleares (título anormal na ausência de fármacos passíveis de associação a lúpus induzido)

Fonte: Adaptada de Hochberg²⁵.

Patogênese

Múltiplos distúrbios imunológicos têm sido descritos em pacientes com LES, porém os fatores iniciantes ainda são desconhecidos. A patogênese da doença renal no LES é similarmente complexa e com vários mecanismos envolvidos, os quais produzem amplo espectro de injúria renal. O envolvimento glomerular no LES tem sido considerado um exemplo de nefropatia humana induzida por imunocomplexos.

A formação de autoanticorpos no LES é consequência direta da hiperatividade de linfócitos B. Acredita-se que tal hiperatividade, por sua vez, possa decorrer de distúrbios regulatórios de subpopulações de linfócitos T, de ativação autógena dos linfócitos B, ou mesmo ser causada por disfunções mais complexas da imunorregulação. Os autoanticorpos produzidos incluem aqueles contra o ácido desoxirribonucleico (DNA) de hélice simples (SS--DNA) ou hélice dupla (DS-DNA), contra ribonucleoproteínas, histonas e, em certas circunstâncias, contra proteínas da matriz extracelular (laminina, colágeno IV, heparan sulfato). A deposição crônica de imunocomplexos circulantes, em parte constituídos pelos complexos DNA-anti-DNA, provavelmente assume grau de importância em certos padrões histológicos de nefrite lúpica, representados pelas lesões mesangiais e proliferativas endocapilares3-5. A localização dos imunocomplexos nos glomérulos é influenciada por vários fatores: tamanho, carga elétrica e avidez dos complexos, capacidade de clareamento do mesângio, ou ainda fatores hemodinâmicos locais. Uma vez depositados, os complexos ativam a cascata do sistema complemento e toda a série de eventos que daí decorre: ativação de fatores procoagulantes, infiltração de leucócitos, liberação de enzimas proteolíticas e liberação de citocinas reguladoras da proliferação glomerular e da síntese de matriz extracelular⁵.

Patologia

A nefropatia do LES se caracteriza pela heterogeneidade no modo de apresentação histológica, pela frequente superposição das várias lesões e pelo potencial de transformação de determinada classe em outra, que, em diferentes relatos, atingem de 15 a 40% dos pacientes⁵. O envolvimento renal no LES se dá em sua grande maioria por meio de lesões glomerulares causadas pela deposição de imunocomplexos e que se traduzem em quatro padrões característicos: mesangial, proliferativo focal, proliferativo difuso e membranoso. A variabilidade histológica da nefropatia lúpica tem como principal implicação certa dificuldade na escolha da classificação morfológica que seja reproduzível e clinicamente relevante. Por esse motivo, nos últimos 20 anos foi adotada internacionalmente a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), recentemente revista e aprimorada pela Sociedade Internacional de Nefrologia e Sociedade de Patologia Renal (ISN/RPS)6, apresentada no Quadro 2.

Quadro 2. Classificação da nefrite lúpica proposta pela International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS)

Classe I - Alterações mesangiais mínimas

Glomérulos normais à microscopia óptica (MO), porém com depósitos imunes na imunofluorescência (IF)

Classe II - Alterações proliferativas mesangiais

Hipercelularidade mesangial de qualquer grau, ou expansão da matriz mesangial pela MO, com depósitos imunes no mesângio. Podem existir poucos e isolados depósitos subepiteliais e subendoteliais visíveis pela IF ou microscopia eletrônica (ME), porém com MO normal

Classe III - Glomerulonefrite Iúpica focal

Glomerulonefrite focal, segmentar ou global, endo ou extracapilar, ativa ou inativa, que envolve < 50% dos glomérulos, com depósitos focais subendoteliais, com ou sem alterações mesangiais.

Classe III (A) - com lesões ativas: GN proliferativa focal

Classe III (A/C) - com lesões ativas e crônicas: GN proliferativa focal e esclerosante

Classe III (C) - lesões crônicas e inativas com esclerose glomerular: GN esclerosante focal

Classe IV - Glomerulonefrite lúpica difusa

Glomerulonefrite (GN) difusa, segmentar ou global, endo ou extracapilar, ativa ou inativa, que envolve > 50% dos glomérulos, com depósitos difusos subendoteliais, com ou sem alterações mesangiais. Essa classe é dividida em difusa segmentar (IV-S), quando mais de 50% dos glomérulos têm lesões segmentares; e difusa global (IV-G), quando mais de 50% dos glomérulos têm lesões globais. Dessa forma, teremos as seguintes subdivisões:

Classe IV-S (A) - GN proliferativa difusa segmentar, com lesões ativas

Classe IV-G (A) - GN proliferativa difusa global, com lesões ativas

Classe IV-S (A/C) - GN proliferativa e esclerosante difusa segmentar, com lesões ativas e crônicas

Classe IV-S (C) – GN com lesões crônicas e inativas com esclerose segmentar

Classe IV-G (C) - GN com lesões crônicas e inativas com esclerose global

Classe V - Glomerulonefrite lúpica membranosa

Presença de depósitos globais ou segmentares subepiteliais, ou sua sequela morfológica à MO, IF ou ME, com ou sem alterações mesangiais. A classe V pode ocorrer em associação com a classe III ou IV

Classe VI – Giomerulonefrite com esclerose avançada

> 90% dos glomérulos têm esclerose global, sem atividade inflamatória residual

Classes histológicas da nefrite lúpica

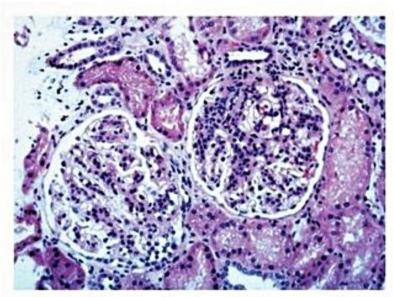
Classe I – Alterações mesangiais mínimas. Os rins apresentam glomérulos normais à microscopia ótica, porém com depósitos imunes na região mesangial na imunofluorescência e na microscopia eletrônica. Do ponto de vista clínico, os pacientes são assintomáticos; o sedimento urinário pode mostrar hematúria leve e às vezes ocorre proteinúria < 1,0 g/dia.

Classe II – Alterações proliferativas mesangiais. Incluem pacientes cujas biópsias apresentam lesões mesangiais proliferativas, caracterizadas por qualquer grau de hipercelularidade, associadas com depósitos imunes no mesângio. A nefropatia lúpica da Classe II é relativamente comum em pacientes ambulatoriais, apresentando-se clinicamente com mínimas evidências de envolvimento renal, tais como proteinúria e hematúria discretas, além de filtração glomerular preservada. As alterações histológicas, em geral, permanecem estáveis na maioria dos pacientes; em aproximadamente 20% dos casos pode haver transformação para a glomerulonefrite difusa (Figura 1).

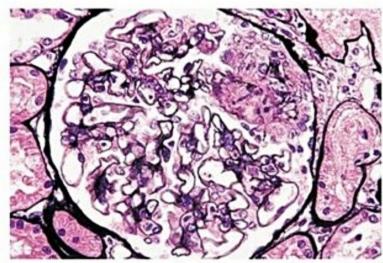
Classe III – Glomerulonefrite lúpica focal. Caracteriza-se pela proliferação inflamatória focal, que acomete menos de 50% de todos os glomérulos. Os glomérulos afetados geralmente têm lesões proliferativas endocapila-

res, ou cicatrizes glomerulares inativas, com ou sem necrose capilar, além de depósitos subendoteliais (geralmente em distribuição segmentar). Crescentes epiteliais podem acompanhar as lesões mais ativas. A imunofluorescência mostra depósitos de imunoglobulinas e frações do complemento, distribuídos difusamente no mesângio e nas alças capilares, sendo estas de modo segmentar. Na nova classificação proposta pela ISN/RPS6, as lesões ativas e crônicas devem estar especificadas e descritas, assim como a proporção de glomérulos com necrose fibrinoide e crescentes. Existe forte tendência dos pesquisadores dessa área em considerar a classe III da nefrite lúpica com os mesmos critérios prognósticos da classe IV, proliferativa difusa, uma vez que as diferenças entre essas lesões são apenas quantitativas, sendo frequentemente difícil a separação entre elas (Figura 2).

Classe IV – Glomerulonefrite lúpica difusa. É definida pela presença de processo inflamatório difuso, que envolve mais de 50% da superfície dos capilares glomerulares; as lesões histológicas podem ser segmentares ou globais. Quando a GN é difusa segmentar (classe IV-S), mais de 50% dos glomérulos têm lesões segmentares e, no caso da GN difusa global (classe IV-G), ocorrem mais de 50% dos glomérulos com lesões globais. Essa subdivisão foi baseada na suposição de que as lesões difusas segmen-



■ Figura 1. Nefrite lúpica, alterações proliferativas mesangiais, classe II – ISN/RPS. Glomérulo com acentuada proliferação de células mesangiais e leve expansão da matriz (HE, 750x).

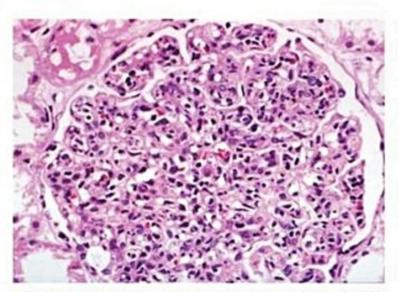


■ Figura 2. Nefrite lúpica proliferativa focal, classe III (A) – ISN/RPS. Glomérulo mostra lesão segmentar inflamatória necrosante (PAS, 750x).

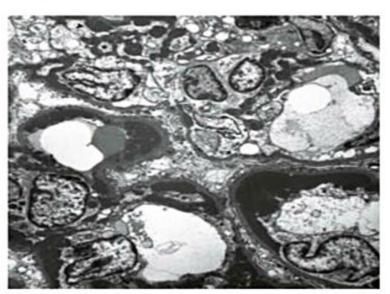
tares podem ter prognóstico diferente das lesões difusas e globais. Nesse caso, também a presença de lesões ativas ou cronificadas deve ser descrita pelo patologista. As lesões ativas incluem necrose fibrinoide, infiltração de neutrófilos, depósitos subendoteliais em "alça de arame", corpos hematoxilínicos e crescentes epiteliais. Por meio da imunofluorescência (IF) e da microscopia eletrônica, são detectados extensos imunodepósitos ao longo do espaço subendotelial do capilar glomerular e também no mesângio. Além desses depósitos elétron-densos, na nefrite lúpica ativa podem ser observadas inclusões tubulorreticulares no citoplasma de células glomerulares e do endotélio vascular. Essas estruturas não são específicas do LES, sendo também encontradas em biópsias renais de pacientes com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e com outras infecções virais. Os depósitos elétron-densos ocasionalmente assumem a característica forma de impressão digital (fingerprint), com linhas curvas paralelas medindo de 10 a 15 nm de diâmetro. A IF é habitualmente rica, com presença de IgG, IgA, IgM e frações do complemento: C1q,

C4, C3, properdina e o complexo de ataque à membrana C₅₆₋₉. A glomerulonefrite proliferativa difusa é a classe histológica mais frequentemente encontrada no LES, manifestando-se normalmente por proteinúria em nível nefrótico, hematúria e perda de função renal. Em alguns pacientes, o quadro clínico é o de insuficiência renal rapidamente progressiva, que histologicamente corresponde a lesões glomerulares necrosantes e com extensa formação de crescentes epiteliais (Figuras 3 e 4).

Classe V – Glomerulonefrite lúpica membranosa. Esse padrão histológico é caracterizado pelos depósitos imunes predominantes no espaço subepitelial do glomérulo, em geral associados a hipercelularidade mesangial, com depósitos de imunoglobulinas e complemento nessa região. Nas fases iniciais do envolvimento renal, a membrana basal pode parecer normal à microscopia óptica; com a evolução da doença, a membrana basal se torna espessa e revela a típica formação de espículas (spikes) quando se usa a coloração pela prata. Pacientes com glomerulonefrite membranosa habitualmente se apresentam com



■ Figura 3. Nefrite lúpica proliferativa difusa, classe IV-G (A) – ISN/RPS. Glomérulo com processo inflamatório global e lesões ativas (PAS, 750x).



■ Figura 4. Nefrite lúpica proliferativa difusa, classe IV-S (A) – ISN/RPS. Depósitos segmentares elétron-densos na região subendotelial (ME, 10.000x).

síndrome nefrótica e função renal preservada. A hematúria microscópica é relativamente frequente. A glomerulonefrite lúpica membranosa pode sofrer transformação
após vários anos de evolução estável e, quando se repete a
biópsia renal nesses casos, encontra-se proliferação endocapilar, ou mesmo crescentes epiteliais (Figura 5).

Classe VI – Glomerulonefrite esclerosante avançada. Nas classificações da OMS e da ISN/RPS, esse padrão caracteriza-se por presença de lesões cicatriciais e esclerosantes avançadas em mais de 90% dos glomérulos, sem possibilidade de regressão histológica e que correspondem ao quadro clínico da insuficiência renal crônica.

Outras formas de envolvimento renal no LES

Além das glomerulopatias, ocorrem outras lesões renais menos comuns em pacientes com LES: a nefrite intersticial e as vasculopatias. O envolvimento tubulointersticial constitui um importante componente da injúria renal global, sendo frequente sua associação com as lesões glomerulares mais ativas e graves. Em casos mais raros, a nefrite intersticial isolada pode ser a única manifestação de nefropatia lúpica. Essa possibilidade deve ser lembrada sempre que pacientes com LES se apresentarem com disfunção renal, exame de urina normal e, eventualmente, com alterações da função tubular, tais como acidose metabólica hiperclorêmica e hiperpotassemia desproporcional à queda da filtração glomerular.

Microangiopatia trombótica têm sido ocasionalmente descrita no LES, levando a uma síndrome semelhante à da púrpura trombocitopênica trombótica (PTT). Em outros pacientes, portadores de anticorpos antifosfolípides, podem ser demonstrados trombos de fibrina nas pequenas artérias e nos capilares glomerulares. Essas lesões microvasculares podem ocorrer como doença primária, ou se sobrepondo às formas de nefrite lúpica por imunocomplexos anteriormente descritas, independentemente dos fatores etiopatogênicos envolvidos⁷. A vasculopatia necrosante do LES geralmente é acompanhada de hipertensão grave e forte tendência à perda progressiva da função renal.

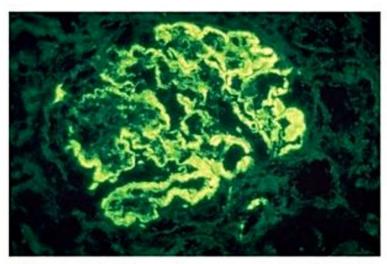


Figura 5. Nefrite lúpica membranosa, classe V – ISN/RPS. Depósitos granulares difusos de IgG em alças capilares (IF, 200x).

Índices de atividade e cronicidade

Tendo em vista a grande variabilidade histológica encontrada na nefropatia lúpica, vários pesquisadores têm proposto um sistema semiquantitativo de graduação das lesões ativas, potencialmente reversíveis, e das lesões cronificadas, que representam dano renal permanente. Um dos sistemas mais utilizados é o que classifica as lesões ativas e cronificadas em, respectivamente, seis e quatro parâmetros histológicos (Quadro 3). Com a aplicação desses índices, tem sido observado por autores do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos que pacientes com elevado índice de cronicidade (acima de 4) têm pior prognóstico em termos de sobrevida renal em longo prazo. Outros centros, entretanto, não têm constatado tal valor prognóstico desses índices em estudos de larga escala. De qualquer forma, em casos individuais, esse sistema de avaliação histológica pode ser bastante útil quando aplicado em biópsias sequenciais.

Aspectos clínicos e diagnósticos

As manifestações clínicas do envolvimento renal no LES dependem da natureza e da gravidade das lesões histológicas subjacentes. De modo geral, as alterações urinárias ou funcionais são concomitantes com outros sintomas sistêmicos do LES e, raramente, sinais de nefrite se apresentam como manifestação inicial dessa doença. Na Tabela 1, pode-se notar que existe uma boa correlação entre as classes histológicas e os principais parâmetros do envolvimento renal.

Pacientes com as formas mais leves de lesões histológicas, confinadas à região mesangial, sem sinais de proliferação endocapilar (classe II – ISN/RPS), em geral têm sedimento urinário pouco ativo e a proteinúria, presente em um terço desses pacientes, é menor que 1 g ao dia, nunca atingindo níveis nefróticos. Os testes sorológicos, entretanto, podem estar alterados: é comum a ocorrência de títulos elevados de anti-DNA e baixo nível de complemento sérico, mesmo com função renal normal e poucas alterações do sedimento urinário.

Quadro 3 fodices de atividade e cronicidad

- Quadro 3	indices de atividade e cronicidade
Índices de	atividade
Hipercelular	idade endocapilar
Infiltração de	e leucócitos
Depósitos hi	alinos subendoteliais
Necrose fibr	inoide e cariorrexis
Crescentes o	celulares
Infiltrado int	ersticial
Índices de	cronicidade
Esclerose gle	omerular
Crescentes f	fibróticos
Atrofia tubul	lar :
Fibrose inter	sticial

nefrite lúpic	a			
Classe ISN/RPS	Sedimento urinário ativo	Proteinúria	Síndrome nefrótica	Disfunção renal
ı	0	0	0	0
11	< 25%	25-50%	0	< 15%
III	50%	65%	25-30%	0-25%
IV	75%	95-100%	50	> 50%
V	50%	95-100%	90	10-20%

As alterações clínicas renais são mais evidentes entre os pacientes com a glomerulonefrite focal (classe III A ou A/C), constatando-se hematúria e cilindros hemáticos em metade desse grupo; a proteinúria está sempre presente, com características nefróticas em aproximadamente 30% dos casos. Hipertensão arterial é muito frequente e a sorologia para LES costuma estar positiva no momento da biópsia renal. Pacientes com glomerulonefrite proliferativa difusa (classes IV-S e IV-G) se apresentam com a forma mais ativa e, frequentemente grave, de envolvimento renal. Cerca de 75% dos casos têm sedimento urinário alterado, e mais da metade apresenta síndrome nefrótica franca. Insuficiência renal moderada é bastante comum e pode evoluir com perda rápida de função até níveis dialíticos, em 20% dos pacientes^{4,6}.

Na nefropatia membranosa do LES (classe V), o quadro clínico habitual é o da síndrome nefrótica com função renal preservada. Sedimento urinário ativo e hipertensão arterial podem estar presentes de modo inconstante. A nefropatia membranosa lúpica pode estar associada à trombose da veia renal, como complicação da síndrome nefrótica e/ou defeitos de coagulação da própria doença de base, como presença de anticorpos antifosfolipídicos. A trombose da veia renal pode ocorrer sem nenhuma manifestação clínica ou, então, acompanhar-se de aumento da proteinúria, de redução do ritmo de filtração glomerular, ou mesmo de tromboembolismo pulmonar.

No acompanhamento em médio e longo prazo de pacientes com nefropatia lúpica, é frequente a transformação de uma classe histológica para outra. As alterações mesangiais podem evoluir para lesões mais graves (classes III ou IV), em geral traduzindo-se, clinicamente, por alterações nos títulos de FAN e anti-DNA, sedimento urinário ativo e aumento da proteinúria⁴.

Cerca de 25% dos pacientes com nefrite lúpica, apesar de tratados de maneira adequada, poderão evoluir de modo progressivo para insuficiência renal crônica. Na fase de tratamento dialítico, habitualmente as manifestações clínicas e sorológicas remitem. A mortalidade dos pacientes em diálise é semelhante aos demais pacientes renais crônicos. Os transplantes nesses pacientes também costumam ser bem-sucedidos⁶. A recorrência da nefrite lúpica no rim transplantado tem sido relatada, porém é bastante rara.

A nefrite lúpica é tipicamente uma doença de evolução em longo prazo, caracterizada por episódios de reci-

divas e períodos de remissão. Um dos aspectos mais importantes no acompanhamento desses pacientes é, portanto, a detecção precoce dos surtos de atividade renal, para o uso judicioso das drogas imunossupressoras. Uma série de testes sorológicos sabidamente está alterada na atividade lúpica: velocidade de hemossedimentação, proteína C--reativa, frações do complemento, autoanticorpos, imunocomplexos e várias citoquinas. Do ponto de vista da atividade nefrítica lúpica, entretanto, os testes com maior valor preditivo são os níveis séricos do complemento total (CH50), da fração C3 e dos títulos de anti-DNA. Hipocomplementemia persistente tem sido associada com progressão da doença renal no LES em alguns estudos prospectivos, porém essa correlação nem sempre está presente⁴. De qualquer forma, no acompanhamento de pacientes que se encontram em remissão, as alterações sorológicas têm grande importância prognóstica porque podem preceder em meses as demais evidências de envolvimento clínico renal. O exame cuidadoso do sedimento urinário é extremamente útil, sobretudo quando suas características podem ser comparadas com exames anteriores, em situações basais. O aumento da proteinúria e o reaparecimento da hematúria, de modo geral, significam surto de atividade inflamatória glomerular (flare nefrítico), ou então transformação para outra classe histológica.

Tratamento e prognóstico

O prognóstico e o tratamento da nefropatia do LES dependem da lesão histológica subjacente, do grau de comprometimento da filtração glomerular e, possivelmente, das notas atribuídas aos índices de atividade e cronicidade avaliados pela biópsia renal.

Pacientes com alterações renais mínimas ou leves, como ocorre habitualmente na classe II da ISN/RPS, não necessitam de tratamento específico para a nefropatia, mas apenas de suporte terapêutico direcionado para as manifestações extrarrenais. Assim, corticoesteroides em doses baixas, salicilatos ou antimaláricos geralmente controlam bem os surtos de atividade sistêmica que não acometem os órgãos vitais. Deve-se ter cautela com o uso de anti-inflamatórios não esteroides em doses altas, pelo risco de piora da função renal, mesmo que a nefropatia tenha evolução estável. Em longo prazo, os pacientes com alterações urinárias leves (proteinúria < 1,0 g/dia e creatinina sérica normal) têm bom prognóstico, com sobrevida renal superior a 85% em 10 anos^{7,8}. Em 20 a 30% dos casos o quadro clínico da classe II pode sofrer transformação para doença renal mais ativa, acompanhando também a transformação da lesão histológica, uma das mais marcantes características do envolvimento renal no LES.

Pacientes com glomerulonefrite membranosa geralmente se apresentam com o quadro de proteinúria assintomática ou síndrome nefrótica com função renal estável. O prognóstico em longo prazo é bom, havendo forte tendência à remissão total ou parcial da proteinúria nefrótica em mais de 50% dos pacientes, no prazo de 3 a 5 anos^{5,6}. A conduta terapêutica para a classe V do LES é essencialmente conservadora, na maioria dos casos. Pacientes com proteinúria não nefrótica e assintomáticos não necessitam de tratamento imunossupressor, exceto aqueles com manifestações extrarrenais. O uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina, ou de bloqueadores do receptor AT1, estará muito bem indicado nessa situação. Na presença de síndrome nefrótica não complicada, pode ser utilizada a ciclosporina (3 a 5 mg/kg/dia) durante 4 a 6 meses, associando-se doses baixas de prednisona (5 a 10 mg/dia). Ocorrendo síndrome nefrótica muito sintomática (anasarca refratária, tromboembolismo), ou creatinina sérica em ascensão, recomenda-se o mesmo esquema imunossupressor utilizado para tratar a forma proliferativa difusa.

As glomerulonefrites proliferativas focal grave (classe III A) e difusa (classes IV-S e IV-G) devem ser consideradas em conjunto, já que têm o mesmo prognóstico e manifestações clínicas semelhantes. Nesses casos, a forma de tratamento será mais agressiva, com corticoesteroides em doses elevadas e drogas citostáticas administradas em longo prazo. O uso de metil-prednisolona sob forma de pulsos endovenosos (1,0 g ao dia, por 3 dias) estará indicado para reverter as atividades sistêmica e renal mais intensas, especialmente se ocorrer queda da filtração glomerular. A corticoterapia por via oral é habitualmente feita com prednisona, 60 a 80 mg ao dia durante 6 a 8 semanas, seguida da redução lenta, na dependência do controle clínico adequado da atividade da doença. O uso de drogas citostáticas provavelmente estará indicado na maioria dos pacientes com classe IV, uma vez que tem sido demonstrado serem tais agentes eficazes no controle das recidivas, na prevenção da insuficiência renal crônica e na redução da dose total de corticoesteroides. O esquema ideal ainda não está bem estabelecido; um dos mais utilizados é o do grupo do National Institutes of Health (NIH)4, que consiste na administração endovenosa de ciclofosfamida na dose de 0,75 g por m² de superfície corpórea, sob forma de pulsos mensais e trimestrais, num total de 18 a 24 meses, se a atividade renal estiver bem controlada. O uso da ciclofosfamida exige, evidentemente, rigoroso acompanhamento dos pacientes, com o sentido de se detectar qualquer efeito colateral mais sério, tal como leucopenia, infecções e cistite hemorrágica.

Ultimamente têm sido realizados estudos controlados com grande número de pacientes, na tentativa de se encontrar o esquema ideal de imunossupressão, uma vez que são necessárias alternativas para o controle da nefrite lúpica refratária aos esquemas convencionais e que também sejam minimizados os efeitos potencialmente tóxicos da terapêutica. O uso da ciclofosfamida como tratamento de indução da remissão da nefrite está bem estabelecido, porém seu papel na fase de manutenção da remissão, em longo prazo, tem sido questionado. Um estudo recente mostrou que tanto a azatioprina como o micofenolato mofetil são eficazes no controle das recidivas, na estabilização da função renal em longo prazo e na ocorrência de efeitos colaterais, quando comparados ao uso prolongado da ciclofosfamida⁷. No trabalho realizado pelo grupo Eurolupus foi demonstrada a possibilidade do uso da ciclofosfamida por um período mais curto na fase de indução, aparentemente sem perda de sua eficácia⁷. Outras terapêuticas alternativas têm sido propostas, destacando-se o uso do anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe), porém ainda não foram concluídos estudos controlados e prospectivos para se avaliar sua real utilidade na nefrite lúpica, sobretudo nas formas refratárias à imunossupressão habitual⁷.

Em qualquer das classes histológicas da nefrite lúpica, recomenda-se a utilização de drogas inibidoras do sistema renina-angiotensina, tendo em vista seu efeito antiproteinúrico, renoprotetor e modulador da atividade inflamatória tecidual. O uso de estatinas também estará indicado no controle das dislipidemias e, possivelmente, no retardo da progressão para a perda funcional.

O prognóstico dos pacientes portadores das lesões proliferativas das classes III e IV têm melhorado muito nos últimos anos. A sobrevida acima de 10 anos é atualmente maior que 80% e isso se deve ao diagnóstico mais precoce do envolvimento renal, ao controle da hipertensão e dos fatores de risco cardiovascular, e à instituição de esquemas imunossupressores mais eficazes.

Vasculites sistêmicas necrotizantes

O termo vasculite renal tem sido empregado na literatura médica em duas situações distintas:

- Descrever o envolvimento dos rins nas vasculites sistêmicas.
- Descrever a presença de glomerulonefrites crescênticas e necrotizantes, sem depósitos imunes, com lesões glomerulares idênticas às vasculites microscópicas.

Esse padrão de glomerulonefrite crescêntica pauciimune tem sido incluído no grupo das vasculites renais não só pela semelhança histológica com as demais vasculites, mas também pelo fato de os pródromos clínicos serem da mesma ordem (febre, anemia, mialgias) e, em certas ocasiões, ocorrer a sistematização da doença, constatada até mesmo em necrópsias. A glomerulonefrite crescêntica e necrotizante, que ocorre sem evidência de vasculite sistêmica, tem sido chamada de glomerulonefrite crescêntica idiopática ou crescêntica pauci-imune com o sentido de que não pertence às categorias imunopatológicas conhecidas como glomerulonefrites crescênticas, quais sejam, as decorrentes da localização tecidual de imunocomplexos e aquelas que resultam da injúria pelo anticorpo antimembrana basal glomerular (anti-MBG)^{4,9}.

As vasculites renais podem ser causadas por uma série de entidades que se caracterizam por processo inflamatório em vasos de praticamente todos os calibres, incluindo artérias, arteríolas, capilares glomerulares e os vasos retos da medula renal. Um dos maiores problemas no estudo das vasculites sistêmicas é a sua classificação: essas doenças podem ser descritas de acordo com o calibre do vaso envolvido, de acordo com síndromes orgânicas, com os achados histopatológicos ou, ainda, segundo supostos mecanismos etiopatogênicos. Com o objetivo de superar

essas dificuldades, a Conferência Internacional de Chappel Hill⁴ propôs uma classificação de consenso, em que diversas vasculites conhecidas foram agrupadas conforme o calibre dos vasos predominantemente acometidos, conforme pode ser observado no Quadro 4. Em 2012, essa classificação sofreu alguns ajustes de nomenclatura principalmente em relação à granulomatose de Wegener, que passou a ser denominada de granulomatose com poliangeite.

Etiologia

A etiologia das vasculites sistêmicas é desconhecida. Em certas circunstâncias, tem sido possível identificar agentes causais representados por drogas, como: propiltiouracil, alopurinol, penicilamina, hidralazina e sulfas. Em outras situações, agentes infecciosos têm sido incriminados: vírus B da hepatite, parvovírus B 19 e infecções bacterianas. Parece existir predisposição genética em alguns casos de vasculites; em pacientes com deficiências hereditárias de alfa-1-antitripsina, tem sido descrita vasculite anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) positiva com anticorpo antiproteinase 3 (ANCA-C). Demonstrou-se recentemente que o antígeno de histocompatibilidade HLA-DQw7 está associado à vasculite ANCA-positiva, sugerindo forte caráter genético-hereditário nessas doenças^{4,9}.

A prevalência de doença renal nas vasculites sistêmicas ocorre em 50 a 90% dos casos. A forma de glomerulonefrite crescêntica necrotizante pauci-imune correspon-

Quadro 4. Classificação das vasculites (de acordo com a Conferência Internacional de Chappel Hill)

Vasculites de grandes vasos

- Arterite temporal
- Arterite de Takavasu
- Envolvimento renal infrequente: hipertensão renovascular, nefropatia isquémica

Vasculites de vasos de médio calibre

- Poliarterite nodosa clássica
- Envolvimento renal infrequente: hipertensão renovascular, nefropatia isquêmica
- Doença de Kawasaki
 - Envolvimento renal extremamente raro

Vasculites de pequenos vasos

- Granulomatose com poliangeîte (Granulomatose de Wegener)
- Afeta capilares, vénulas e arteríolas: comum ocorrência de glomerulonefrite necrotizante e positividade do ANCA
- Poliangeîte microscópica
- Afeta capilares, vênulas e arteriolas: comum ocorrência de glomerulonefrite necrotizante e positividade do ANCA
- Púrpura de Henoch-Schönlein
 - Comum ocorrência de glomerulonefrite mesangial com depósitos de IGA
- Vasculite da criglobulinemia
- Comum ocorrência de glomerulonefrite membranoproliferativa
- Angeite cutânea leucocitoclástica
- Envolvimento renal muito raro

de a aproximadamente 50% de todas as glomerulonefrites rapidamente progressivas. Na nefrite pauci-imune, ao redor de 80% dos pacientes têm vasculites sistêmicas e até 85% têm sorologia positiva para o ANCA. Na população geral, vasculites dos vasos de pequeno calibre afetam principalmente a faixa etária acima dos 50 anos, mas podem também atingir pessoas mais jovens.

Patogênese

O mecanismo mais frequentemente envolvido na injúria vascular renal é o do processo inflamatório mediado por anticorpos; a imunopatogênese das vasculites, entretanto, ainda não é bem conhecida. A via final comum da inflamação inclui o recrutamento de neutrófilos e macrófagos junto à parede vascular, à qual essas células aderem, penetram-na e liberam os radicais livres de oxigênio e as enzimas proteolíticas, como a elastase, catepsinas, proteinase-3 (PR3) e mieloperoxidase (MPO). Vários mecanismos imunológicos têm sido propostos para explicar a reação inflamatória vascular:

- Deposição de imunocomplexos circulantes.
- 2. Formação in situ de imunocomplexos.
- 3. Interação de anticorpos com antígenos do endotélio.
- Ativação de neutrófilos mediada pelo ANCA.

Os três primeiros mecanismos são os mais conhecidos e mais bem documentados e envolvem basicamente a ativação de mediadores humorais, especialmente o sistema do complemento e estão presentes em doenças mediadas por complexos antígeno-anticorpo. O quarto mecanismo, ainda não totalmente esclarecido, estaria presente nas vasculites ANCA-relacionadas.

A participação do ANCA como fator determinante da etiopatogênese das vasculites renais, de acordo com estudos recentes, comporta algumas possíveis explicações documentadas em estudos experimentais8. Uma primeira possibilidade seria o efeito direto do ANCA na ativação de neutrófilos circulantes, promovendo sua adesão ao endotélio e lesão vascular. Já foi demonstrado que in vitro o ANCA ativa neutrófilos e estes, por sua vez, produzem radicais livres de oxigênio e liberam enzimas proteolíticas de seus grânulos10. Esse processo de ativação de neutrófilos pode estar facilitado quando essas células são previamente expostas à ação de citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF) e a alfainterferona. Um segundo mecanismo proposto para as vasculites mediadas pelo ANCA seria a ligação desse anticorpo a antígenos depositados no endotélio, com a formação de imunocomplexos in situ9,10. De acordo com essa hipótese, quando os neutrófilos fossem ativados por algum agente (drogas, vírus, bactérias), os antígenos reconhecidos pelo ANCA (MPO e PR3) seriam liberados e, por sua forte carga catiônica, seriam localizados no endotélio vascular.

Aspectos clínicos e diagnósticos

A maioria dos pacientes com vasculites ANCA-positivas e envolvimento renal relevante se enquadram nos diagnósticos de poliangeíte microscópica, granulomatose com poliangeíte, ou, então, são portadores de glomerulonefrite crescêntica necrotizante pauci-imune, sem evidências de vasculite extrarrenal. A síndrome de Churg--Strauss é bastante rara; poucos pacientes com essa síndrome apresentam envolvimento renal importante.

As vasculites associadas ao ANCA acometem indistintamente ambos os sexos, com maior prevalência por volta dos 55 anos de idade, com predileção para indivíduos da raça branca. Tipicamente, os pacientes se apresentam com febre, anorexia, emagrecimento e astenia, frequentemente precedidos por sintomas que simulam um quadro viral, com artralgias e mialgias.

As manifestações renais nas vasculites ANCA-positivas são polimórficas e incluem desde hematúria e proteinúria assintomáticas, até o quadro grave da glomerulonefrite rapidamente progressiva. A maioria dos pacientes tem hematúria micro ou macroscópica, proteinúria de 1 a 3 g por dia, cilindrúria hemática e creatinina sérica elevada. A hipertensão arterial está presente em 25 a 50% dos pacientes, podendo ser grave, ou mesmo ter características de hipertensão maligna. Outra forma de quadro clínico menos frequente é a da perda lenta e progressiva da função renal em um período de meses ou anos, geralmente se acompanhando de hematúria e proteinúria. A biópsia renal pode ser extremamente útil nesses casos, quando se torna importante diferenciar os pacientes que têm a forma aguda rapidamente progressiva daqueles portadores de lesões renais cronificadas de modo irreversível, que não irão se beneficiar em nada do tratamento imunossupressor9,11.

O envolvimento extrarrenal é bastante comum nas vasculites ANCA-positivas. Aproximadamente 50% dos pacientes com glomerulonefrite necrotizante têm acometimento do trato respiratório, com padrões histopatológicos da granulomatose com poliangeíte ou da poliangeíte microscópica. O quadro pulmonar pode ser grave e se traduz por hemoptise, infiltrados evanescentes e nódulos com transformação cavitária. Nos pacientes com diagnóstico de granulomatose com poliangeite as manifestações de trato respiratório alto são comuns e incluem: sinusites, otite média, ulcerações nasais e rinorreia. Outras manifestações extrarrenais das vasculites necrotizantes estão relacionadas à pele (púrpura palpável), sistema nervoso periférico (mononeurites), sistema nervoso central (encefalopatia, convulsões), aparelho ocular (episclerite, uveíte) e sistema musculoesquelético (artrite, miosite).

O exame laboratorial mais específico para as vasculites renais microscópicas é o teste do ANCA, encontrado em 80 a 90% dos pacientes. Achados menos específicos incluem: velocidade de hemossedimentação e proteína C-reativa elevadas, anemia, leucocitose e, ocasionalmente, trombocitose. Eosinofilia é observada em pacientes com a síndrome de Churg-Strauss e, menos frequentemente, em pacientes com granulomatose com poliangeíte e poliangeíte microscópica. O padrão de ANCA mais encontrado nas vasculites renais é o perinuclear (p-AN- CA), geralmente específico para a mieloperoxidase (MPO-ANCA) e relacionado de modo predominante à poliangeíte microscópica, à glomerulonefrite crescêntica necrotizante e a alguns casos de granulomatose com poliangeíte. O padrão de ANCA citoplasmático (c-ANCA), relacionado ao antígeno proteinase-3 (PR3-ANCA), é o mais frequente em pacientes com granulomatose com poliangeíte, ocorrendo em 90% dos casos na fase ativa dessa doença⁹.

A documentação histológica é imprescindível para o diagnóstico de vasculite necrotizante. Apesar do elevado grau de especificidade do ANCA, sabe-se hoje que esse anticorpo pode ser positivo em doenças infecciosas (p. ex., endocardite), hepatopatias autoimunes e em algumas formas de enterocolopatias inflamatórias, sem nenhuma relação com o envolvimento vascular. A biópsia renal estará indicada, portanto, para se estabelecer o diagnóstico definitivo da vasculite renal e para se avaliar o grau de reversibilidade das lesões.

Patologia

O aspecto histológico dominante no parênquima renal de pacientes com vasculites é o da glomerulonefrite necrotizante focal e segmentar, sem depósitos de imunoagregados ou evidências de proliferação celular intraglomerular ou até de granuloma periglomerular, como na granulomatose com poliangeíte. Em 80% dos casos, ocorre a formação de crescentes epiteliais agudos ou em vários estágios de evolução. Em geral, existe boa correlação entre a creatinina sérica inicial e o percentual de glomérulos comprometidos com os crescentes. Considerando a presença do ANCA circulante e os achados de IF na biopsia renal, as vasculites podem ser classificadas de acordo com a Figura 6.

Nas doenças por imunocomplexos, o aspecto histológico inclui a proliferação mesangial, o infiltrado celular à custa de neutrófilos e monócitos e a típica imunofluorescência nas diferentes entidades: o predomínio de IgA na púrpura de Henoch-Schönlein, os depósitos maciços de agregados de IgM na crioglobulinemia e a fluorescência rica com todos os isotipos de imunoglobulinas e componentes do complemento no lúpus eritematoso sistêmico. Na tentativa de correlacionar índices clínicos dos pacientes com vasculite pauci-imune ANCA relacionada com aspectos histológicos, criou-se recentemente uma classificação composta por quatro classes e que está listada a seguir:

- Focal: ≥ 50% de glomérulos normais (não há crescentes, necrose ou esclerose).
- Crescêntica: ≥ 50% de glomérulos com crescentes celulares ou fibrocelulares.
- Mista: < 50% de glomérulos normais, ou de crescentes celulares ou fibrocelulares ou glomérulos globalmente esclerosados (Figura 7).
- Esclerótica: ≥ 50% de glomérulos globalmente esclerosados.

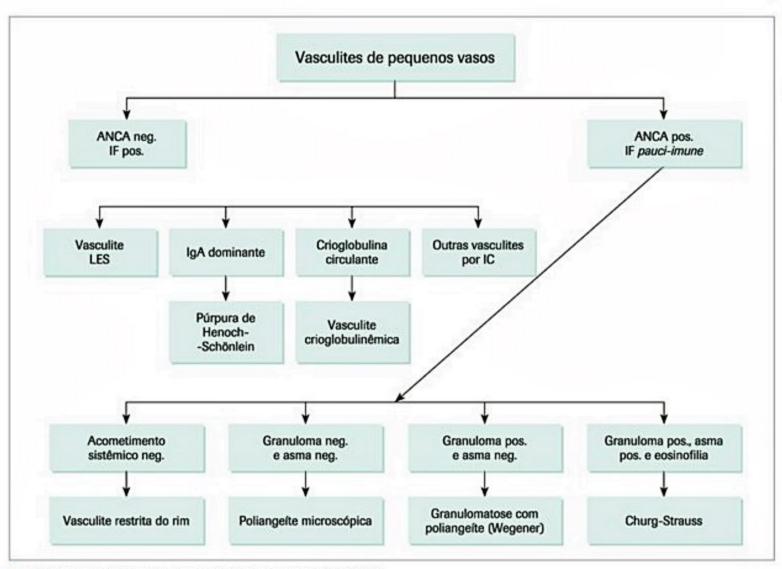


Figura 6. Algoritmo: diagnóstico das vasculites de pequenos vasos.

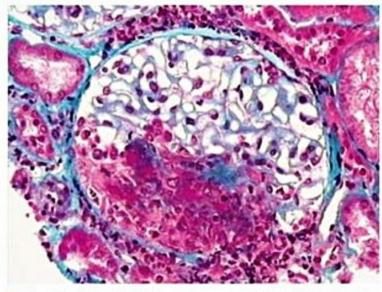


Figura 7. Glomerulonefrite necrosante segmentar e focal, com crescente epitelial em paciente com poliangeite microscópica (Masson, 750x).

Usando essa classificação, em um estudo de 100 pacientes com acompanhamento de 7 anos, constatou-se sobrevida renal de 93, 76, 50 e 25% nas classes focal, crescêntica, mista e esclerótica, respectivamente. Constatouse também que a classe histológica assim como a função renal ao início da doença, foram fatores preditivos significativos para a sobrevida renal.

Infiltrado intersticial é achado frequente na vasculite renal e geralmente acompanha a nefrite crescêntica grave. Granulomas necrotizantes intersticiais, com células gigantes multinucleadas, podem ser observados na granulomatose com poliangeíte. O envolvimento vascular extraglomerular é pouco frequente: em apenas 30 a 50% das biópsias as arteríolas podem estar envolvidas pela vasculite. Esse fato provavelmente decorre de um erro de amostragem da biópsia renal, uma vez que vasculite arteriolar pode ser encontrada em praticamente todos os casos que vão para a necrópsia.

A lesão vascular renal predominante é a da inflamação dos pequenos vasos com infiltrado perivascular à custa de neutrófilos, linfócitos e monócitos. Ocorre também necrose fibrinoide da parede, ruptura das lâminas internas e externas, com insudação de proteínas no interior da parede vascular e no tecido perivascular. Alguns pacientes com vasculites ANCA-positivas, especialmente granulomatose com poliangeíte, apresentam lesões necrotizantes segmentares nos capilares peritubulares e nos vasos retos da medula renal. Granuloma de células gigantes e monócitos também podem ser observados em situação perivascular.

■ Figura 8. Vasculite renal necrosante com crescente epitelial e granuloma periglomerular em paciente com granulomatose de Wegener (Masson, 500x).

Tratamento e prognóstico

A sobrevida média dos pacientes com vasculite necrotizante, antes do advento da terapêutica imunossupressora, era no máximo de 6 meses. Atualmente, várias séries da literatura têm apontado para sobrevida de até 70% em 5 anos, com o uso intensivo de corticosteroides e ciclofosfamida. A corticoterapia isolada não previne as recidivas que frequentemente ocorrem nas vasculites necrotizantes, sobretudo no que se refere à granulomatose com poliangeíte^{11,12}.

O tratamento das vasculites renais inclui duas importantes fases: a da indução e a da manutenção terapêutica em longo prazo. Nas fases de indução, a droga de escolha é a metilprednisolona, administrada sob forma de pulsos intravenosos (1 g por 3 dias consecutivos), seguida de prednisona por via oral na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia. A ciclofosfamida deve ser acrescentada a esse esquema, preferencialmente por via oral, na dose de 1 a 3 mg/kg/dia, dependendo da função renal e da contagem de leucócitos. Em casos de vasculite extrarrenal grave, ou mesmo na perda rápida da função renal até o nível dialítico, tem sido proposto o uso de plasmaférese intensiva, com 7 a 10 trocas diárias de 4 L de plasma e substituição por albumina. Esse método envolve alto custo e não está isento de complicações de ordem infecciosa. Ainda na fase de indução, em substituição à ciclofosfamida, um protocolo recente mostrou uma não inferioridade do anticorpo monoclonal rituximabe, usado na dose de 375 mg/m2 semanal por 4 semanas, com menos efeitos adversos. Dessa forma, em doença grave em que os pacientes apresentam riscos ao uso de ciclofosfamida, o rituximabe tem seu uso respaldado pela literatura. Após a fase da indução terapêutica da doença aguda, que dura até 8 a 12 semanas, inicia-se a fase do tratamento de manutenção (12 a 24 meses) com ciclofosfamida oral, 1 a 2 mg/kg/dia, acompanhada de prednisona, 10 a 20 mg/dia. Uma forma alternativa de tratamento na fase de manutenção é o uso

da ciclofosfamida intravenosa sob forma de pulsos mensais na dose de 0,75 a 1 g/m² de superfície corporal, por um período variável, de 6 a 12 meses. Azatioprina na dose de 2 mg/kg/dia também tem sido proposta como droga eficaz e menos tóxica que os agentes alquilantes na fase de manutenção, associada a doses baixas de prednisona^{9,12}. Também o micofenolato de mofetila (MMF) na dose de 1 a 2 g/dia pode ser usado nessa fase; outras drogas menos usadas, mas que podem estar indicadas, são o metotrexato e a leflunomida.

Na avaliação da resposta terapêutica em longo prazo, devem ser cuidadosamente pesquisados os sinais e sintomas clínicos da atividade sistêmica e renal. Entre os testes de laboratório usuais, a proteína C-reativa, a velocidade de hemossedimentação, o sedimento urinário, a proteinúria quantitativa e a creatinina sérica devem ser habitualmente solicitados no acompanhamento. Na granulomatose com poliangeíte, a negativação do ANCA tem boa correlação com as fases inativas da doença, se bem que ANCA positivo pode ocorrer em até 25% dos pacientes que estão evoluindo assintomáticos⁹.

Púrpura de Henoch-Schönlein

A púrpura de Henoch-Schönlein é definida como síndrome que habitualmente se manifesta como vasculite de pequenos vasos da pele, do trato gastrintestinal, das articulações e do tecido renal. As principais manifestações clínicas dessa síndrome incluem a púrpura dos membros inferiores, artralgias, dor abdominal, sangramentos gastrintestinais e glomerulonefrite.

Existem poucos estudos sobre a prevalência da púrpura da Henoch-Schönlein na população. Trabalhos realizados por autores escandinavos relatam ocorrência de 18 casos por 100.000 crianças com até 14 anos de idade e 0,8 caso por 100.000 habitantes, com idade de 15 anos em diante. Trata-se, portanto, de uma afecção que atinge especialmente crianças com menos de 10 anos de idade, sendo incomum em adultos. O sexo masculino é mais acometido, numa proporção de 2:1 em relação ao sexo feminino.

Etiologia e patogênese

A maioria dos pacientes com púrpura de Henoch-Schönlein relata antecedente de infecção do trato respiratório, precedendo o quadro clínico típico dessa síndrome. Vários agentes patogênicos têm sido implicados na etiologia da púrpura de Henoch-Schönlein, sendo citados estreptococos beta-hemolíticos, estafilococos, micobactérias, Haemophilus, Yersinia e numerosos vírus. Mais raramente, os episódios de vasculite podem surgir após a ingestão de drogas ou de alimentos.

Evidências clínicas e laboratoriais sugerem fortemente que fatores imunológicos estejam envolvidos na púrpura de Henoch-Schönlein. Além dos antecedentes de exposição a antígenos já citados, depósitos de imunoglobulinas e frações do complemento estão invariavelmente presentes na pele e nos glomérulos renais. Em razão das semelhanças histológicas com a nefropatia da IgA (doença de Berger), muitos pesquisadores admitem que a púrpura de Henoch-Schönlein seja a forma de manifestação sistêmica daquela nefropatia. Nas duas entidades em questão, pode-se detectar aumento na concentração sérica de IgA-fibronectina, imunocomplexos e fatores reumatoides da classe IgA, além de maior número de linfócitos B secretores de IgA. Estudos recentes também têm demonstrado que na nefropatia da IgA e, possivelmente, na púrpura de Henoch-Schönlein a estrutura da molécula da IgA estaria alterada quanto a sua composição de resíduos de carboidratos, via defeito genético. Essa alteração estrutural levaria a uma menor ligação aos receptores hepáticos, responsáveis por seu clareamento da circulação e, consequentemente, maior deposição em outros tecidos, como o mesângio glomerular. Apesar de inúmeras outras evidências de desregulação imunológica na púrpura de Henoch-Schönlein, sua patogênese ainda continua desconhecida.

Patologia

A biópsia de pele nas áreas afetadas pelo quadro purpúrico mostra o aspecto típico de vasculite leucocitoclástica de pequenos vasos, com deposição de IgA. O infiltrado inflamatório habitualmente inclui neutrófilos, histiócitos e eosinófilos, com localização perivascular. Podem também estar presentes necrose fibrinoide da parede vascular, extravasamento de eritrócitos e debris nucleares, que resultam da desintegração de neutrófilos.

A biópsia renal de pacientes com a púrpura de Henoch-Schönlein pode revelar desde proliferação mesangial
leve até lesões mais graves de glomerulonefrite endocapilar
difusa, com ou sem crescentes epiteliais. A presença de
IgA no mesângio, demonstrada pela imunofluorescência,
é o mais importante critério diagnóstico de envolvimento renal na púrpura de Henoch-Schönlein. Tendo em vista a semelhança dos achados histológicos nessa entidade
e na nefropatia de IgA, pode-se supor que essas doenças
tenham uma mesma base etiopatogênica.

Quadro clínico

A púrpura de Henoch-Schönlein pode ocorrer em qualquer faixa etária, porém a maior prevalência se situa em crianças com menos de 10 anos de idade e, preferencialmente, no sexo masculino, numa proporção de 2:1 em relação ao sexo feminino. O antecedente mais comum costuma ser um episódio recente de infecção das vias aéreas superiores, seguindo-se então o típico rash purpúrico na face de extensão dos membros inferiores, artralgias, dores abdominais, hematúria e proteinúria. Em geral, os sinais e sintomas de cada surto purpúrico duram até 3 meses, exceto a nefrite, que pode ser evolutiva e se tornar crônica. Em geral, ocorrem duas a três recidivas da síndrome durante o primeiro ano, com tendência a remissões prolongadas no acompanhamento em longo prazo.

A hematúria macroscópica é a manifestação mais comum do envolvimento renal na púrpura de Henoch--Schönlein, ocorrendo em até 80% dos pacientes. Hematúria microscópica e síndrome nefrótica são bem menos frequentes. Ocasionalmente, as manifestações renais têm as características da síndrome nefrítica com edema, hipertensão e redução da filtração glomerular. Em pacientes adultos, tem sido descrita a variante da glomerulonefrite rapidamente progressiva, que evolui quase sempre para a insuficiência renal terminal.

Alterações laboratoriais e diagnóstico diferencial

O diagnóstico da púrpura de Henoch-Schönlein é essencialmente clínico. O rash cutâneo, associado a artralgias, dor abdominal e hematúria, sugere fortemente o diagnóstico. Os testes laboratoriais podem ser vitais na exclusão de outros diagnósticos. Contagem de plaquetas e provas de coagulação costumam ser normais, e o complemento sérico raramente está diminuído; fator antinúcleo e fator reumatoide clássico são negativos, assim como o ANCA. A IgA sérica está elevada em aproximadamente 50% dos pacientes e crioglobulinas podem estar presentes. Imunocomplexos circulantes contendo IgA polimérica ou IgA ligada à fibronectina podem ser demonstrados, especialmente nos períodos de atividade da doença.

Entre as manifestações renais, as mais características são a hematúria microscópica com dismorfismo moderado, cilindros granulosos e/ou hemáticos, e proteinúria menor que 2,0 g nas 24 horas. O diagnóstico diferencial deve ser feito com a glomerulonefrite aguda pós-estreptocócica, com o lúpus eritematoso sistêmico e com a crioglobulemia mista, que podem ser afastados pelo estudo sorológico adequado.

Tratamento e prognóstico

Não há tratamento específico e eficaz para a púrpura de Henoch-Schönlein. Tendo em vista que a maioria dos casos se resolve espontaneamente, recomenda-se preferencialmente a terapêutica de suporte, que inclui o adequado balanço hidroeletrolítico, a pesquisa de eventual sangramento do trato digestivo, o tratamento das infecções associadas e a monitorização da função renal.

A maioria dos pacientes tem envolvimento renal de pouca repercussão clínica, com hematúria microscópica, proteinúria leve e função renal conservada. Nesses casos, recomenda-se apenas o tratamento de suporte. Pacientes com insuficiência renal ou síndrome nefrótica devem ser biopsiados e, tendo lesões proliferativas mais graves, podem ser tratados com prednisona (1 mg/kg/dia), ciclo-fosfamida e/ou gamaglobulina intravenosa. A eficácia desses esquemas imunossupressores, no entanto, é bastante discutível.

O prognóstico renal da púrpura de Henoch-Schönlein depende basicamente do quadro clínico inicial e das lesões histológicas subjacentes. Pacientes com hematúria microscópica e proliferação mesangial evoluem muito bem, com morbidade menor que 10% ao final de 10 anos. Pacientes com síndrome nefrótica persistente, elevação da creatinina sérica e presença de nefrite grave com mais de 50% de crescentes evoluem para a insuficiência renal crônica^{3,4}. O transplante renal tem sido indicado para os pacientes que chegam ao estágio de falência renal terminal, sendo frequente a recidiva da doença original. A perda do enxerto, entretanto, costuma ocorrer somente nos casos em que a doença inicial foi muito agressiva, caracterizada pela evolução para insuficiência renal em menos de 3 anos após o diagnóstico da síndrome.

Síndrome de Goodpasture

A síndrome de Goodpasture, ou glomerulonefrite antimembrana basal glomerular (GN anti-MBG), embora rara, é importante causa de uma forma grave de nefropatia que se manifesta com alto índice de morbidade e mortalidade. Em sua forma completa, o quadro clínico é caracterizado por insuficiência renal rapidamente progressiva, associada à hemorragia pulmonar. Formas leves de hematúria microscópica, sem manifestações clínicas e sem hemoptise, são ocasionalmente vistas. A síndrome de Goodpasture acomete indivíduos em qualquer idade, com dois picos distintos de prevalência, na segunda e na quinta décadas de vida. Essa síndrome predomina em jovens do sexo masculino, enquanto em mulheres acima de 50 anos a forma de glomerulonefrite crescêntica, sem acometimento pulmonar, é mais frequente. Nos países do hemisfério norte, ocorre uma típica distribuição sazonal (mais comum na primavera) e racial, com acometimento quase exclusivo da etnia branca.

Patogênese

A partir do modelo experimental da nefrite nefrotóxica autoimune de Masugi, caracterizou-se a GN anti--MBG humana como imunologicamente mediada. A presença dos anticorpos anti-MBG pode ser demonstrada tanto no soro como em eluatos de rim de animais e seres humanos portadores da doença, sendo esse anticorpo capaz de produzir a lesão renal quando injetado em animais sadios⁴.

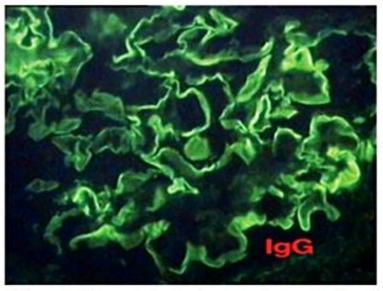
O fator que desencadeia a formação do anticorpo não é conhecido. O primeiro paciente descrito por Goodpasture era portador de influenza, mas posteriormente essa associação não foi verificada. A doença ocorre, ocasionalmente, em pintores e em pessoas que têm contato com poluentes orgânicos. Os indivíduos HLA DR2 são mais suscetíveis a desenvolver essa patologia, porém não existe uma nítida relação com sua ocorrência em grupos familiares.

A membrana basal glomerular é composta por colágeno IV, laminina, entactina, glicosaminoglicanos e heparano sulfatos. No colágeno tipo IV foram identificadas seis cadeias alfa; sua estrutura básica manomérica é formada por três cadeias arranjadas de forma helicoidal, com as tríplices cadeias se associando entre si para formar a supraestrutura do colágeno IV. Cada cadeia apresenta um longo domínio colágeno, alternado sequencialmente por curtos segmentos não colágenos (NC). A fração antigênica da GN anti-MBG encontra-se na porção não colágena da cadeia alfa 3, e o anticorpo contra essa fração é habitualmente uma IgG com predomínio da subclasse IgG1. Pacientes com síndrome de Alport apresentam mutação genética na cadeia alfa 3. Alguns desses indivíduos, quando submetidos ao transplante renal, desenvolvem anticorpos contra a cadeia alfa 3, ocasionando a glomerulonefrite da síndrome de Goodpasture⁴.

Para concluir, é possível que uma agressão de qualquer natureza (infecciosa, traumática, química), que possa lesar a MBG, exponha o antígeno de GP, desencadeando o processo em indivíduos geneticamente predispostos à doença. A interação antígeno-anticorpo irá ocasionar a ativação do complemento, acúmulo de leucócitos e macrófagos, liberação de mediadores (leucotrienos, citocinas), resultando em intensa lesão inflamatória.

Patologia

Do ponto de vista anatomopatológico, é a IF o principal indicador do diagnóstico da glomerulonefrite anti- MBG pelo característico padrão linear do depósito de IgG ao longo da parede capilar glomerular. As imunoglobulinas IgA e IgM são raramente vistas. O mesmo padrão linear de IgG pode ser encontrado em membrana basal tubular. Depósito de C3 ocorre em dois terços dos pacientes, sendo geralmente linear, às vezes descontínuos ou de aspecto granular. Depósitos de fibrina são vistos nos crescentes epiteliais e em alças capilares. A microscopia ótica revela, geralmente, uma glomerulonefrite proliferativa com crescentes epiteliais, sendo habitual estarem os glomérulos no mesmo estágio de lesão. A presença de leucócitos e macrófagos pode ser abundante na luz capilar e, raramente, há proliferação de células mesangiais. Edema e infiltrado inflamatório no interstício são vistos frequentemente.



■ Figura 9. Síndrome de Goodpasture, notando-se padrão linear à imunofluorescência, positiva para IgG em alças capilares (IF, 200x).

Quadro clínico

Exceto quando há hemorragia pulmonar, o que sugere síndrome de Goodpasture, o quadro clínico difere de outras formas de glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP). A oligúria é quase uma constante, a insuficiência renal habitualmente se instala em poucos dias e 75% dos pacientes necessitam de diálise. A anemia do tipo ferropriva é muito comum, provavelmente devida ao sangramento intra-alveolar. O fumo e inalantes hidrocarbonados podem precipitar a hemorragia pulmonar. A queda de função renal costuma acompanhar esses fenômenos hemorrágicos. A hematúria microscópica, com dimorfismo eritrocitário, é a alteração precoce mais frequente, podendo, raramente, ser a única manifestação da doença. A proteinúria é discreta, sendo incomuns a síndrome nefrótica e a hipertensão. Alguns pacientes com envolvimento pulmonar exclusivo foram descritos, exigindo um diagnóstico diferencial com a hemossiderose pulmonar idiopática.

Outras glomerulonefrites, acompanhando doenças sistêmicas, podem cursar com hemorragia pulmonar. Entre elas, o LES e as vasculites (granulomatose de Wegener, púrpura de Henoch-Schönlein). O diagnóstico diferencial da glomerulonefrite anti-MBG com as vasculites compreende a detecção de anticorpo antimembrana basal no soro de pacientes com glomerulonefrite anti-MBG e do ANCA em pacientes com granulomatose de Wegener e poliangeíte microscópica. No entanto, em alguns pacientes, a diferenciação pode não ser tão simples, uma vez que tem sido descrita vasculite extrarrenal na GN anti-MBG, com o ANCA positivo em cerca de 10 a 20% dos casos.

Tratamento e prognóstico

O tratamento da glomerulonefrite anti-MBG depende da precocidade do diagnóstico e da gravidade da lesão à biópsia renal. Os casos leves, sem déficit de função renal, podem prescindir uma terapêutica específica. Diversos autores são unânimes em afirmar que pacientes anúricos com creatinina > 6 mg/dL dificilmente poderão se beneficiar com a medicação imunossupressora, dado o caráter de rápida colagenização dos crescentes glomerulares.

A plasmaférese é a terapêutica de escolha, sobretudo quando ocorrer hemorragia alveolar, e tem a finalidade de remover o autoanticorpo circulante. A troca de plasma diária (4 L/dia) deve ser mantida por um período mínimo de 10 dias. Em geral, em 8 semanas de tratamento, o anticorpo torna-se indetectável. A prednisona, como anti-inflamatório, e a ciclofosfamida (2 mg/kg/dia), que tem o efeito de inibir a síntese de anticorpo, devem ser associadas, a fim de se manter a remissão. Na fase inicial do tratamento, poderá ser utilizada a metilprednisolona (MP) endovenosa na dose 15 a 20 mg/kg/dia, em 3 dias consecutivos. Após a terceira dose, a corticoterapia deve ser mantida por via oral, com dose inicial de 1 mg/kg/dia, e redução de acordo com a resposta terapêutica.

A hemorragia pulmonar é também um grande limitante da sobrevida. Quando isolada, poderá ser tratada com pulsos endovenosos de MP e plasmaférese. Não há contraindicação ao transplante para pacientes com síndrome de Goodpasture que evoluem para insuficiência renal crônica terminal, devendo-se tomar o cuidado de não realizá-lo enquanto houver o anticorpo anti-MBG detectado na circulação.

Síndrome hemolítico-urêmica

A síndrome hemolítico-urêmica (SHU) tem por características principais a ocorrência de anemia hemolítica microangiopática associada à insuficiência renal aguda e plaquetopenia. Difere clínica e laboratorialmente da PTT por não apresentar tão frequentemente manifestações neurológicas, não ter plaquetopenia tão grave e estar mais relacionada com acometimento renal.

A anemia hemolítica microangiopática tem como manifestações laboratoriais o padrão de hemólise sem a presença de anticorpos (teste de Coombs direto negativo), com esquizócitos positivos; a microangiopatia caracteriza-se histologicamente por espessamento das arteríolas e capilares, edema e desprendimento endotelial (Figura 10). Esses achados não são patognomônicos da SHU, podendo ocorrer em hipertensão acelerada maligna, PTT, préeclâmpsia, crise esclerodérmica, entre outras.

A SHU é uma doença bastante heterogênea e de etiologia multifatorial, acometendo com maior frequência a população pediátrica. A descrição inicial foi feita por Gasser et al. em 1955, quando foram definidas as principais manifestações da síndrome e descrita uma forma familiar recorrente e outra forma secundária a infecções intestinais, de prognóstico mais favorável¹³.

A incidência da SHU é estimada em 2,1 casos por 100.000 pessoas/ano, com maior prevalência em crianças com idade inferior a 5 anos. Ambos os sexos são igualmente acometidos, tendo sido descrita maior predisposição em caucasianos portadores de HLA-B40. A SHU pode estar

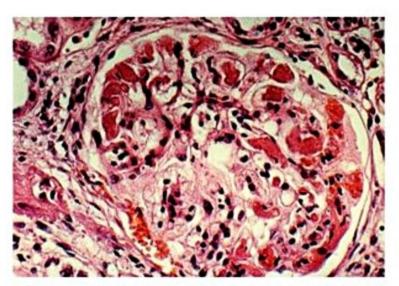


Figura 10. Microangiopatia trombótica em paciente com síndrome hemolítico-urêmica. Glomérulo com mesangiolise e trombos de fibrina na luz capilar (PAS, 750x).

associada a várias condições que têm por denominador comum a lesão endotelial, destacando-se: infecções, neoplasias, drogas, defeitos genéticos e doenças autoimunes^{13,14}.

Classificação da doença

A SHU é classificada como forma típica, que é secundária a infecção por E. coli produtora de Shiga toxina, como forma atípica, que está relacionada a defeito genético ou autoimune na via alternativa do complemento, SHU secundária a doenças sistêmicas, como o que ocorre na esclerodermia, neoplasias e síndrome antifosfolípide e SHU relacionada a drogas. A SHU atípica ainda é subclassificada em forma familiar e forma esporádica.

A forma familiar da SHU apresenta tanto o caráter autossômico dominante quanto o recessivo. Inicia sua apresentação já na infância e tem um prognóstico muito reservado. A forma esporádica ocorre em pacientes que não têm história familiar e podem apresentar o quadro de SHU desencadeado por uma infecção, neoplasia, gestação, drogas, ou doenças autoimunes, sendo por vezes difícil diferenciar da SHU secundária e típica. Anormalidades genéticas que culminam com alteração da via alternativa do complemento já foram descritas em ambas as formas de SHU atípica.

Patogênese

A SHU típica está relacionada a endotoxina produzida pela bactéria E. coli, sorotipo O157:H7; o efeito tóxico da endotoxina ocorre por meio de sua ligação em receptores na membrana celular endotelial dos vasos, penetração citoplasmática por endocitose e inibição da síntese de proteínas que regulam a integridade da célula, propiciando maior agregação plaquetária e formação de microtrombos na luz vascular. As células endoteliais lesadas também podem favorecer a agregação plaquetária pela liberação do fator ativador de plaquetas (PAF) e de outros ativadores da reação inflamatória¹³.

Na SHU atípica existe um defeito na via alternativa do complemento. O sistema complemento possui três vias de ativação: a via clássica, ativada por anticorpo ligado ao antígeno, a via lectina, ativada por carboidratos e a via alternativa, ativada por vários patógenos. Existe um evento final comum para essas três vias, que é a clivagem do C3 em C3a e C3b. O C3a é responsável pela ativação de fagócitos e mastócitos e o C3b pela clivagem do C5 em C5a e b, o qual dará origem ao complexo de ataque a membrana (MAC).

Foram descritas proteínas que regulam a ativação do sistema complemento, como os fatores I e H, que inativam o C3b. O fator H também compete com o fator B, que, ao contrário dos demais, é um estimulador da ativação do sistema complemento. Destaca-se ainda a proteína cofator de membrana (MCP), que interage com o fator I para promover a clivagem do C3b, além da trombomodulina, que é uma proteína anticoagulante, que facilita a inativação do sistema complemento via fatores I e H.

NA SHU atípica também foram descritas mutações genéticas do fator H, fator I e do MCP, assim como produção de anticorpos contra o fator H e MCP. Também já foram descritas mutações genéticas do fator B, promovendo uma ativação crônica do sistema complemento, assim como mutações da trombomodulina. A mutação genética mais frequente na SHU atípica parece ser a do fator H, que ocorre em 25 a 45% dos casos. Como dito anteriormente, quer seja pela forma familiar ou esporádica, a via alternativa fica persistentemente ativada, produzindo o MAC, que irá lesar o endotélio vascular e assim causar a SHU.

A plaquetopenia observada na SHU decorre do aumento do consumo e da maior destruição dessas células na microcirculação e no sistema reticuloendotelial. A anemia hemolítica microangiopática é resultante da fragmentação de hemácias (que passa a se chamar *esquizócito*) por lise mecânica, quando elas passam pelos territórios vasculares parcialmente ocluídos pelos trombos de fibrina.

Aspectos clínicos e diagnósticos

As manifestações da SHU incluem: anemia hemolítica, plaquetopenia e insuficiência renal aguda (IRA), frequentemente de evolução oligúrica. Na SHU típica ocorrem sintomas característicos das enterites infecciosas: vômitos, dor abdominal, febre e diarreia. A SHU típica também pode ser precedida por infecções respiratórias. No caso da SHU atípica, pode haver um gatilho da ativação do sistema complemento na pessoa predisposta, podendo ocorrer após infecções, doenças autoimunes, drogas e neoplasias. Na prática, quando ocorre SHU atípica precedida de um "gatilho", a depender do fator desencadeante, pode ser difícil a diferenciação de uma SHU típica ou de formas secundárias e associadas a drogas.

Outros sintomas clínicos adicionais resultam de trombose microvascular no cérebro, pulmões, pâncreas, musculatura esquelética e cardíaca. A SHU pode também causar quadro de coagulação intravascular disseminada, que se manifesta às vezes com isquemia bilateral dos membros inferiores, púrpura e lesões necrotizantes.

As alterações laboratoriais mais importantes decorrem da presença de anemia hemolítica microangiopática, caracterizada por aumento de reticulócitos e esquizócitos, elevação do DHL, valores baixos de haptoglobina e Coombs direto negativo; plaquetopenia, alterações urinárias leves como proteinúria discreta, níveis séricos de ureia, creatinina, potássio, bicarbonato alterados rapidamente, caracterizando quadro de lesão renal aguda que pode evoluir com indicação de tratamento dialítico. Ocasionalmente, na forma de SHU atípica, pode-se observar hipocomplementemia, com redução dos níveis séricos da fração C3.

Patologia

Os principais achados histopatológicos no tecido renal são observados na microcirculação e recebem a denominação genérica microangiopatia trombótica (MAT). No compartimento glomerular observam-se, na fase aguda da SHU, células endoteliais tumefeitas, expansão mesangial, microtrombos intraluminares e retrações dos tufos glomerulares de caráter isquêmico¹³. No território arteriolar pode ser observada proliferação intimal, acúmulo de material mucoide de aspecto hialino, além de trombos de plaquetas e fibrina. Ocasionalmente, a SHU pode estar associada à necrose cortical do parênquima renal, que pode ser difusa ou limitada a algumas áreas da região cortical. Nas fases mais tardias de evolução, é frequente o encontro de cristais de cálcio nas áreas de infarto tecidual.

Tratamento

O tratamento da SHU típica é de suporte e se baseia no controle dos distúrbios hidroeletrolíticos, na reposição volêmica, no suporte nutricional e no repouso intestinal. Em 85 a 90% das crianças existe recuperação espontânea da hemólise microangiopática e da IRA. Em adultos, as orientações terapêuticas são muito divergentes, tendo em vista a heterogeneidade dos fatores desencadeantes da SHU nesse grupo. De qualquer forma, algumas recomendações podem ser propostas:

- O controle estrito da pressão arterial é fundamental para a proteção de órgãos-alvo.
- Infusão de plasma fresco ou plasmaférese estão indicados quando ocorrer envolvimento neurológico, nas formas recidivantes e familiares que podem sugerir quadros de SHU atípica.
- 3. Anticoagulantes e antiagregantes plaquetários não estão indicados na fase aguda da SHU, uma vez que não foram demonstrados efeitos benéficos, além de poderem aumentar o risco de hemorragias¹³.

A SHU atípica é tratada com infusão de plasma fresco ou plasmaférese em associação ao anticorpo monoclonal eculizumabe, que bloqueia a fração C5 do complemento, impedindo a formação do MAC.

O prognóstico da SHU é muito variável, mais uma vez por causa da heterogeneidade de sua etiologia. Em crianças com a forma típica da doença, a sobrevida renal pode chegar a 80% num período médio de 13 anos. Em adultos, é alta a mortalidade (30 a 35%) na fase aguda e muito baixa a taxa de recuperação da função renal (ao redor de 25%)^{13,14}. Tais resultados decorrem, muito provavelmente, das dificuldades diagnósticas dessa síndrome, do desconhecimento de sua etiopatogenia e das comorbidades associadas.

Doenças infecciosas

Endocardite bacteriana

A endocardite bacteriana pode comprometer o rim por meio de várias manifestações clínicas:

- Insuficiência renal, com necrose tubular aguda, abscessos ou infartos renais por embolização séptica.
- Glomerulonefrite aguda ou rapidamente progressiva, por deposição de imunocomplexos.

 Nefrite intersticial aguda, decorrente da ação de medicamentos.

A glomerulonefrite da endocardite, bem como a nefrite do shunt atrioventricular, segue o padrão das síndromes nefríticas pós-infecciosas, cujo quadro clínico é caracterizado por hematúria microscópica, edema, grau variável de hipertensão arterial e de redução da função renal, tendo um curso evolutivo para a cura, na maioria dos casos. O exame de urina mostra hematúria com hemácias dismórficas e cilindros hemáticos, leucocitúria e proteinúria. A síndrome nefrótica não é comum na endocardite e ocorre em até 30% dos pacientes com nefrite do shunt. A natureza imunológica é bem determinada: em 90% dos pacientes encontram-se imunocomplexos circulantes, a crioglobulinemia é achado frequente e ocorre hipocomplementemia de CH50, C3 e C4, indicando ativação pela via clássica¹⁵.

Os principais agentes infecciosos são o Staphylococcus viridans na endocardite subaguda, o Staphylococcus aureus na endocardite aguda e o Staphylococcus epidermidis na nefrite do shunt. A prevalência da glomerulonefrite por endocardite bacteriana vem diminuindo em razão do uso adequado e precoce de antibióticos.

A lesão histológica habitual é do padrão proliferativo, que pode ser focal ou difuso. Este último está comumente associado à etiologia estafilocócica. Quando presentes, os crescentes não atingem mais que 50% dos glomérulos. A imunofluorescência é sempre difusa, positiva para a IgG, IgM e C3. A microscopia eletrônica revela a presença dos imunodepósitos subepiteliais (humps), e menores depósitos em posição subendotelial ou mesangial.

Não há necessidade de tratamento específico para a glomerulonefrite da endocardite. A maioria dos casos se reverte com o tratamento antimicrobiano, ocorrendo, entretanto, perda da função renal de modo irreversível, se a terapêutica antibiótica for instituída muito tardiamente, ou se próteses valvares infectadas não forem prontamente removidas.

Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) se disseminou muito rapidamente nas décadas de 1980 e 1990, promovendo um acúmulo de novas informações e novas entidades patológicas em diferentes especialidades médicas. Com a introdução da terapia antiviral efetiva, na segunda metade da década de 1990, houve uma grande melhora da sobrevida dos pacientes infectados, modificando-se a história natural da doença. A nefrotoxicidade dos agentes antivirais e as alterações hemodinâmicas e eletrolíticas, muito frequentes nos pacientes com Aids, foram responsáveis pelas primeiras descrições de insuficiência renal aguda, que frequentemente era irreversível. A nefropatia associada ao vírus HIV (HIVAN) é a forma mais comum de doença renal crônica em pacientes HIV positivos e vem se constituindo em um grande problema epidemiológico nos Estados Unidos, onde já é a terceira causa de insuficiência renal dialítica na população negra dos 20 aos 64 anos¹⁶. Esse tipo de lesão glomerular se refere a uma forma especial de glomeruloesclerose segmentar e focal, geralmente associada à síndrome nefrótica e à perda progressiva da função renal. Glomerulonefrites proliferativas por imunocomplexos também podem estar associadas ao HIV.

Patogénese

A lesão histológica renal mais frequente na infecção pelo HIV é a glomeruloesclerose segmentar e focal. Como se sabe, essa lesão ocorre associada a muitas outras situações clínicas, e em nenhuma delas a etiopatogenia está esclarecida. Com o grande acúmulo de conhecimentos adquiridos sobre os efeitos das infecções virais nos tecidos, podemos admitir atualmente que a nefropatia do HIV decorre de uma desregulação na interação entre vírus e hospedeiro, com algumas consequências já identificadas:

- O HIV pode infectar diretamente as células mesangiais e epiteliais, exercendo efeito citopático e estimulando a expressão de citocinas e fatores de crescimento, estimulando a produção de matriz e a esclerose mesangial.
- 2. A infecção pelo HIV pode alterar a regulação do ciclo celular com intensificação da apoptose, desdiferenciação e alterações da polaridade celular, o que poderia explicar a dilatação tubular microcística característica dessa nefropatia^{4,16}.

Patologia

As lesões renais associadas ao HIV habitualmente podem ser descritas dentro dos seguintes tipos:

- 1. Glomeruloesclerose focal, forma colapsante.
- Glomerulonefrites proliferativas, mediadas por imunocomplexos.
- Nefropatia túbulo-intersticial, mais frequentemente relacionada ao envolvimento glomerular.

O termo nefropatia associada ao HIV é reservado para a típica forma da glomeruloesclerose focal colapsante, com oclusão da luz capilar, segmentar ou global, cujos achados mais comuns são os seguintes:

- Acentuada hipertrofia das células epiteliais e endoteliais do glomérulo, com formação de coroa podocitária (Figura 11).
- Dilatação microcística dos túbulos, com presença de cilindros proteicos, degeneração celular e necrose.
- Alterações tubulointersticiais graves, sem relação com o grau de glomeruloesclerose, com infiltrado de linfócitos CD8, monócitos e linfócitos B.

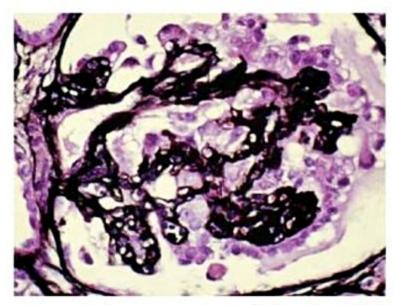
À imunofluorescência, observa-se deposição segmentar de IgM e C3 em mesângio e alça capilar. Imunoglobulinas e albumina podem ser vistas nos cilindros, no espaço de Bowman e nos vacúolos citoplasmáticos das células epiteliais. A microscopia eletrônica traz como colaboração ao diagnóstico a presença de inclusões túbuloreticulares no interior de células endoteliais que, embora não específicas, são muito sugestivas de infecção viral.

Quadro clínico

O quadro clínico do paciente com nefropatia do HIV (HIVAN) se caracteriza pela presença de síndrome nefrótica e, frequentemente, com insuficiência renal de intensidade variável. O edema pode ser insidioso ou abrupto, mas sua presença não é constante. Hematúria microscópica e proteinúria não nefrótica, com ou sem insuficiência renal, constituem outra forma de apresentação, sobretudo no grupo de pacientes tratados com antivirais e que têm baixa carga viral; hipertensão arterial é ocorrência rara, exceto nas fases avançadas da insuficiência renal. Os níveis séricos do complemento e de suas frações estão normais e as imunoglobulinas podem estar aumentadas, com padrão policional. A HIVAN é normalmente uma complicação tardia da infecção pelo HIV, acompanhando-se de diminuição dos linfócitos CD4 circulantes, ou mesmo por relato de infecção oportunística prévia. A imagem por ultrassonografia não é específica e habitualmente mostra rins hiperecogênicos, nos pacientes com síndrome nefrótica. As dimensões renais podem permanecer aumentadas, mesmo na fase de insuficiência renal crônica.

Tratamento

O tratamento da nefropatia associada ao HIV está exclusivamente baseado na terapêutica múltipla antirretroviral, que teve grandes progressos na última década. No passado, foram relatadas algumas tentativas de remissão da proteinúria com corticosteroides, inibidores da enzima conversora de angiotensina, ciclosporina, porém todas falharam e não mudaram a sobrevida renal. A negativação da carga viral, propiciada pelas drogas combinadas, mudou inteiramente a história natural da HIVAN, ao ponto de ser muito raro nos dias atuais o encontro de pacientes com proteinúrias elevadíssimas e rápida evolução para a insuficiência renal¹⁷. Pacientes com nefropatia e tratados tardiamente costumam ter remissão parcial da proteinúria e, por conta das lesões esclerosantes mesangiais já instaladas, podem evoluir de modo lento para a insuficiência renal crônica, em tudo semelhante a outros pacientes com essa síndrome4,17. Nessas circunstâncias, será



■ Figura 11. Nefropatia associada ao HIV. Glomérulo mostrando hipertrofia de podócitos e colapso de alças capilares, resultando em lesão de glomeruloesclerose focal colapsante (prata PAMS, 750x).

necessário o tratamento de suporte e, eventualmente, o posterior encaminhamento para a terapêutica dialítica e o transplante renal.

Esquistossomose

Entre as cepas de esquistossoma patogênicas para o homem, três delas têm sido mais frequentemente referidas, em diferentes regiões: o Schistossoma japonicum, na Ásia, que pode causar doença gastrintestinal e acometer o sistema nervoso central, o Schistossoma haematobium, na África, que afeta o trato urinário inferior e o Schistossoma mansoni na América do Sul. A região Nordeste do Brasil é zona endêmica de esquistossomose mansônica, mas focos vêm sendo descritos em outras regiões do país. Os primeiros casos de nefropatia secundária à esquistossomose foram referidos no Brasil, na década de 1960, por pesquisadores da Bahia, que descreveram as manifestações clínicas, laboratoriais e histológicas.

Alterações patológicas e patogênese

Três tipos de lesão glomerular são mais comumente descritos na nefropatia da esquistossomose:

- Glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP).
- Glomerulonefrite proliferativa mesangial (PM).
- 3. Glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF).

À microscopia ótica, todas as lesões têm padrões semelhantes aos descritos nas formas idiopáticas. A GNMP com aspecto lobulado é a lesão renal mais comumente observada, sobretudo no estágio hepatoesplênico da doença. A glomerulonefrite mesangial é mais comum na fase hepatointestinal, podendo ser encontrada em indivíduos assintomáticos. A GESF é considerada por alguns autores como a segunda forma mais frequente da nefropatia esquistossomótica, tendo sido também descrita em modelos experimentais. Deve ser ressaltado, no entanto, que a prevalência de GESF idiopática é bastante elevada e essa associação com a esquistossomose poderia ser apenas fortuita¹⁸.

A IF revela, mais frequentemente, depósitos de IgM e C3 no mesângio, nos três tipos de lesão glomerular anteriormente descritos, o que coincide com o padrão da forma idiopática da GESF, mas não coincide com o padrão das formas idiopáticas da glomerulonefrite mesangial e da GNMP, nas quais a IgG é a imunoglobulina mais frequentemente depositada. Nessas últimas, há também depósitos imunes em alça capilar. A IF pode ser utilizada para detectar a presença de antígeno esquistossomótico do verme adulto.

O antígeno do Schistossoma está situado no intestino do verme adulto e, quando regurgitado, atinge a circulação do hospedeiro, dando origem aos anticorpos, formação de imunocomplexos solúveis e deposição com injúria glomerular. Em modelos experimentais, as lesões renais podem ser exacerbadas quando se faz previamente a esplenectomia ou a ligadura da veia porta, ressaltando nessa situação, a importância do bloqueio do sistema reticuloendotelial, facilitando o depósito de imunocomplexos no tecido renal¹⁸ (Figura 12).

Aspectos clínicos, diagnósticos e tratamento

A forma clínica mais comum de apresentação do paciente com nefropatia esquistossomótica é a síndrome nefrótica, que pode se acompanhar de graus variáveis de insuficiência renal. A hematúria microscópica está quase sempre presente e pode ocorrer hipertensão arterial. Pacientes com esse quadro costumam apresentar hepatomegalia, esplenomegalia e sinais de hipertensão portal. Na fase inicial da nefropatia, o paciente costuma ser assintomático, e o envolvimento renal se constata pelo achado de hematúria e proteinúria, em exame de urina.

O diagnóstico da esquistossomose é feito por meio da pesquisa de ovos nas fezes ou por biópsia da mucosa retal. A concomitância de proteinúria, hematúria, hipertensão arterial, baixos níveis de C3 e gamaglobulina sérica elevada, em adultos jovens com hepatoesplenomegalia, provenientes de área endêmica de esquistossomose, faz sugerir o diagnóstico de nefropatia esquistossomótica, principalmente se a biópsia renal revelar uma glomerulonefrite membranoproliferativa, ou mesmo uma glomerulonefrite proliferativa mesangial, com imunofluorescência positiva para IgM e C3 em mesângio e alças capilares. A detecção do antígeno no tecido renal, naturalmente, reforça o diagnóstico. A nefropatia, em geral, tem curso progressivo, independentemente da presença do parasita e das tentativas terapêuticas com imunossupressores. Tentativas de reverter a lesão, quer tratando a parasitose, quer tentando a remissão da síndrome nefrótica com corticoide e imunossupressores, não mostram bons resultados. O controle rigoroso da pressão arterial e a redução da proteinúria podem contribuir para o retardo da insuficiência renal. Alguns pacientes podem permanecer estáveis por vários anos, com proteinúria não nefrótica e disfunção renal moderada4,18.

Outras doenças infectoparasitárias

Glomerulopatias secundárias a outras etiologias infecciosas ou parasitárias devem ser destacadas pela sua importância no contexto médico: a glomerulonefrite pós-

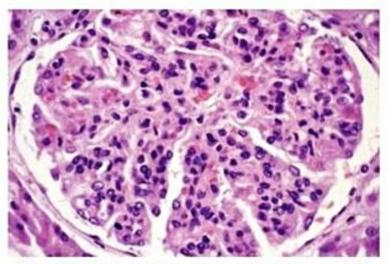


Figura 12. Glomerulonefrite membranoproliferativa com padrão lobulado, em paciente com esquistossomose hepatoesplênica (PAS, 750x).

-estreptocócica, apresentada em detalhe em outro capítulo deste livro, e as glomerulonefrites associadas às infecções pelos vírus da hepatite B e C, que foram incluídas no subtítulo das doenças hepáticas, neste mesmo capítulo. No Quadro 5 estão relacionadas outras infecções que, de modo menos comum, estão implicadas na etiologia de doenças glomerulares.

Paraproteinemias

Constituem um grupo de doenças que se acompanham da produção de proteínas monoclonais ou de deposição de macromoléculas de composição complexa a nível glomerular. Destacam-se, pela frequência e gravidade, o mieloma múltiplo, a macroglobulinemia de Waldenström, as discrasias plasmocitárias associadas à amiloidose AL e as doenças de cadeias leves e pesadas.

Ocasionalmente, indivíduos normais acima de 25 anos podem apresentar um componente-M sem que se detecte doença subjacente. Para esses casos, foi sugerido o nome "gamopatia monoclonal de significado indeterminado". Neste capítulo, abordamos o envolvimento glomerular, sem nos determos nas lesões túbulo-intersticiais, que são mais frequentes no mieloma múltiplo e mais relacionadas ao comprometimento da função tubular.

Mieloma múltiplo e doença de cadeias leves e pesadas

Aproximadamente 65% dos pacientes com mieloma múltiplo excretam proteínas de Bence Jones, que são filtradas ao nível glomerular, relacionando-se com a alta incidência de comprometimento túbulo-intersticial. Proteinúria ocorre em 90% dos pacientes e 55% têm insu-

Quadro 5. Glomerulopatias associadas a outros agentes infectoparasitários

Mycobacterium leprae

A lesão histológica mais comum é a amiloidose; ocasionalmente tem sido observado quadro de síndrome nefrítica semelhante à glomerulonefrite pós-estreptocócica.

Treponema pallidum

Síndrome nefrótica pode ocorrer em 0,5% dos pacientes com sífilis secundária e em até 8% dos pacientes com sífilis congênita; as lesões mais descritas são de nefropatia membranosa e, mais raramente, glomerulonefrites proliferativas.

Plasmodium malariae

Manifesta-se por síndrome nefrótica em crianças que residem em áreas endêmicas; as lesões histológicas são heterogêneas, incluindo formas proliferativas mesangiais ou membranoproliferativas; a proteinúria pode persistir, mesmo após a erradicação da parasitose.

Outros

Relatos isolados de glomerulopatias associadas a infecções bacterianas (*Pneumococcus, Klebsiella, Staphylococcus*), virais (citomegalovírus, varicela, sarampo) e parasitárias (filária, toxoplasma).

ficiência renal ao diagnóstico. A causa do envolvimento renal é multifatorial e inclui hipercalcemia e hipercalciúria, hiperuricemia, infecção do trato urinário, infiltração renal por células plasmáticas e o chamado rim do mieloma. Em 15% dos casos, a porção variável da cadeia leve monoclonal, ou esta mais a cadeia leve intacta, se deposita no rim como substância amiloide, constituindo a amiloidose AL.

Outro tipo de comprometimento glomerular é a doença de deposição de cadeias leves e pesadas, que se enquadra no grupo maior das doenças de deposição de imunoglobulinas monoclonais, em que o depósito glomerular é de cadeia leve intacta e, às vezes, de cadeia pesada. Esses depósitos são mais frequentemente de cadeias leves kappa e não assumem a estrutura fibrilar do amiloide AL, não apresentando, também, a birrefringência verde-maçã quando corados com vermelho Congo e vistos por luz polarizada.

Em uma das séries estudadas, a doença de deposição de cadeias leves ocorreu em 13% dos pacientes com mieloma múltiplo¹⁹. As cadeias leves depositam-se na membrana basal glomerular e tubular, assim como no mesângio, resultando em lesão glomerular e tubular. A lesão glomerular mais característica é a glomeruloesclerose nodular em aproximadamente 70% dos pacientes, muito semelhante ao encontrado na nefropatia diabética. Os glomérulos apresentam-se aumentados de volume, com espaços vasculares marcadamente reduzidos. Quase todos os glomérulos apresentam nódulos, que se diferenciam dos da nefropatia diabética por maior uniformidade de tamanho. Os pacientes que não apresentam lesões glomerulares de tipo nodular mostram, com frequência, esclerose e hipercelularidade mesangiais discretas e/ou alterações da membrana basal, como rigidez e eosinofilia 19,20.

À imunofluorescência, os depósitos são caraterizados como cadeia leve, sendo mais frequente a cadeia leve kappa e, ocasionalmente, pode-se detectar C3 no mesângio. Por microscopia eletrônica, notam-se depósitos elétron-densos não fibrilares nos nódulos mesangiais²⁰. Embora tais lesões possam ocorrer em todos os órgãos, a maioria dos pacientes apresenta envolvimento renal isolado.

A doença de deposição de cadeias leves e pesadas pode ocorrer em pacientes com gamopatia monoclonal de significado indeterminado, e em pacientes sem componente monoclonal sérico ou urinário. Tem sido observado que o alto teor de glicosilação (11 a 15% de carboidratos, com N-glicosilação) favorece a polimerização e a deposição tecidual maciça, o que dificulta sua detecção na corrente sanguínea ou na urina¹⁹.

Macroglobulinemia de Waldenström

Nessa entidade, a proteína monoclonal patogênica é a IgM, sendo o quadro clínico diferente do mieloma múltiplo, e relacionado a hiperviscosidade sanguínea, com fadiga, perda de peso, sangramentos e distúrbios visuais, em indivíduos com idade média de 67 anos. Seu curso é lento e progressivo, com anemia, hepatomegalia e linfoa-

denopatia. O envolvimento renal é raro, sendo o achado mais frequente o depósito de material eosinofílico nas luzes capilares, que, à imunofluorescência, mostra ser a IgM. Alguns autores observam que 10 a 20% dos pacientes apresentam proteinúria de Bence Jones, sendo a quantidade excretada em geral menor que 500 mg/dia. Há pacientes ocasionais com glomeruloesclerose nodular, semelhante à da doença de deposição de cadeias leves, além de glomerulonefrite mesangiocapilar e doença de lesões mínimas, que se acompanha de síndrome nefrótica.

Crioglobulinemia

O envolvimento renal na crioglobulinemia mista ocorre em 20 a 25% dos pacientes, frequentemente após vários anos do início das manifestações extrarrenais. O quadro clínico mais frequente é o da síndrome nefrítica, com
proteinúria moderada, hipertensão grave e disfunção renal. Em outras situações, entretanto, a evolução pode ser
mais protraída, caracterizada por proteinúria persistente, hipertensão e hematúria. O diagnóstico laboratorial
pode ser firmado pela demonstração de crioglobulinas
circulantes do tipo IgM monoclonal-IgG policlonal, pela
presença de fator reumatoide (IgM) e por hipocomplementemia, à custa de consumo dos componentes iniciais
da via clássica²⁰.

O vírus da hepatite C tem sido considerado o principal fator etiológico da vasculite associada à crio-globulinemia mista, antigamente rotulada essencial. Em pacientes com a doença ativa, tem sido relatada positividade de até 80% nos testes de replicação para vírus C, sendo igualmente detectados antígenos e anticorpos específicos no crioprecipitado. As lesões glomerulares da crioglobulinemia podem ter vários padrões de glomerulonefrites: aguda e exsudativa, membranoproliferativa focal e segmentar, sendo frequente o encontro de depósitos eosinofílicos sob forma de trombos na luz dos capilares glomerulares e que correspondem a crioglobulinas precipitadas. Tendo em vista a frequente o corrência

de remissões espontâneas do envolvimento clínico renal, torna-se difícil avaliar a eficácia de esquemas terapêuticos em longo prazo. Corticosteroides, agentes alquilantes e plasmaférese têm sido indicados nos surtos de reagudização, com resultados aparentemente favoráveis no que se refere à reversão da insuficiência renal provocada pela deposição maciça de agregados de IgG-IgM em capilares glomerulares.

Amiloidose

Trata-se de uma doença caracterizada pela deposição de substância amorfa, com aspecto fibrilar betapregueado à microscopia eletrônica, corando-se com vermelho Congo e tioflavina-T, resultando cor verde-maçã sob luz polarizada com o primeiro corante e intensa fluorescência verde-amarelada com o segundo. A amiloidogênese é vista como um processo no qual determinado estímulo provoca alteração na concentração e/ou na estrutura de uma proteína sérica que, após clivagem proteolítica anômala, passa por uma sequência de polimerização e deposição tecidual (Figura 15).

Entre as proteínas envolvidas na gênese do depósito amiloide, pode-se incluir:

- Cadeia leve de imunoglobulina: proteína amiloide AL; a proteína precursora é uma cadeia leve de imunoglobulina, geralmente do tipo lambda. Podem ocorrer discrasias de células plasmáticas (sobretudo no mieloma múltiplo e na amiloidose sistêmica primária).
- Amiloide A: proteína amiloide A (AA); a proteína precursora é a SAA. Acompanha as formas de amiloidose secundária (doenças infecciosas e inflamatórias crônicas, neoplasias, febre familiar do Mediterrâneo e síndrome de Muckle-Wells).
- Outras proteínas: transtirretina, gelsolina, apolipoproteína, beta-2-microglobulina, calcitonina, polipeptídeo amiloide da ilhota de Langerhans, fator atrial natriurético, cistatina C, todas essas proteínas acompanhando diversas patologias de menor frequência.

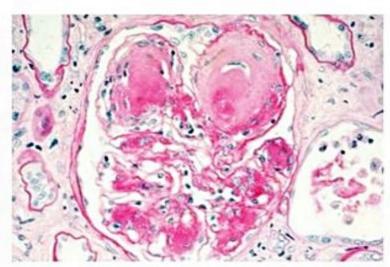
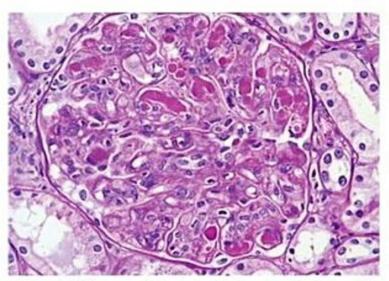


Figura 13. Nefropatia de cadeias leves ou doença por deposição de imunoglobulina monoclonal, com o aspecto de glomeruloesclerose nodular (PAS, 500x).



■ Figura 14. Glomerulonefrite da crioglobulinemia, notando-se padrão membranoproliferativo e pseudotrombos capilares (PAS 500x).

As diversas proteínas amiloidogênicas, quando depositadas nos tecidos, definem algumas formas bem conhecidas de amiloidose sistêmica, rotuladas didaticamente como primárias, secundárias e hereditárias.

Amiloidose primária

É assim considerada quando não se associa a outra doença sistêmica. A proteinúria está presente em 80% dos casos, em nível nefrótico em 30% destes. Os rins estão geralmente aumentados de tamanho. O diagnóstico de amiloidose primária deve ser considerado em paciente com síndrome nefrótica ou insuficiência renal de causa não definida, na faixa etária acima dos 40 anos; nesse contexto, impõe-se a pesquisa de proteína monoclonal no soro e na urina, preferencialmente por imunofixação. Praticamente dois terços dos pacientes com amiloidose primária apresentam proteína monoclonal no soro, e em 20% dos casos se detectam proteínas de Bence Jones 19-21. Cadeias leves do tipo lambda (65%) são mais comuns que as do tipo kappa (35%), e o inverso ocorre no mieloma múltiplo. Os depósitos teciduais podem ser revelados por reatividade com anticorpos anticadeia leve, sendo negativos quando se utiliza anticorpo antiproteína amiloide A (AA). Além do rim, há depósitos no coração, língua, nervos periféricos, vasos sanguíneos e trato digestivo.

Amiloidose secundária

Esse tipo de deposição amiloide, de modo geral, está associado a estímulos inflamatórios crônicos, que acompanham doenças infecciosas, inflamatórias e neoplasias. Gertz et al., analisando um grupo de 64 pacientes com amiloidose secundária sistêmica, encontraram depósitos em biópsias renais em 100% dos casos²¹. A proteína AA tem sido demonstrada como um polipeptídeo de 76 aminoácidos e peso molecular de 8.500 Daltons, que possui um componente sérico antigenicamente relacionado à proteína sérica amiloide A (SAA); esta se apresenta de forma solúvel, ligada à lipoproteína HDL 3, com peso molecular de 12.500 Daltons, exibindo terminal NH2 homólogo à proteína AA. Essa proteína é sintetizada no figado, elevando-se o seu nível cerca de 1.000 vezes o valor basal,

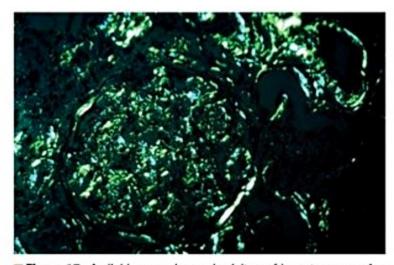


Figura 15. Amiloidose renal, com depósitos refringentes no mesângio e em parede vascular, vistos à luz polarizada (260x).

em resposta a determinado estímulo inflamatório agudo ou necrose tecidual. A regulação da síntese de SAA é altamente complexa, estando envolvidos, sob certas circunstâncias, interleucina 6, interleucina 1, fator de necrose tumoral e glicocorticoides, em várias combinações.

Na artrite reumatoide, níveis séricos de SAA estão igualmente aumentados em pacientes com e sem amiloidose, indicando que algum fator adicional necessita intervir para sua deposição nos tecidos. Uma possibilidade explicativa seria a diferença na degradação de SAA para AA. O tipo e tamanho dos fragmentos podem determinar o potencial amiloidogênico e o local de deposição. Estudos preliminares mostram que fragmentos menores tendem a se depositar em glomérulos, enquanto fragmentos maiores se depositam nos vasos sanguíneos⁴.

Amiloidose renal hereditária

É uma doença rara, em que a deposição de amiloide é preferencial no rim, mas também ocorre com frequência o acometimento do sistema nervoso periférico, levando a neuropatias motoras e sensoriais. Uma das variantes bem conhecidas da amiloidose hereditária é aquela decorrente de mutação na molécula da transtirretina, que é produzida no figado. A doença acomete pacientes originários de algumas regiões de Portugal, mas já foi descrita em outros países. Em outra forma de amiloidose hereditária, a proteína implicada é uma mutação na molécula da apolipoproteína A, a principal apolipoproteína da HDL. Nessa situação, o depósito é preferencialmente peritubular e intersticial, sem envolvimento glomerular, o que explica a ausência de proteinúria patológica.

Glomerulonefrites fibrilares

As glomerulonefrites fibrilares se caracterizam histologicamente pela deposição de fibrilas que não se coram como o depósito amiloide (vermelho Congo negativas); essas lesões têm sido relatadas com frequência crescente nas biópsias renais, sobretudo quando se realiza de rotina o estudo dos fragmentos por microscopia eletrônica, já que essas estruturas são dificilmente diagnosticadas apenas pela microscopia ótica. Nesse tipo de exame, os achados são inespecíficos e frequentemente podem simular qualquer forma de glomerulopatia primária (proliferativa mesangial, nodular, membranoproliferativa ou membranosa)^{4,19,20}.

Os pacientes se apresentam com proteinúria geralmente em nível nefrótico, hematúria microscópica, hipertensão e insuficiência renal. A alteração típica dessa entidade é vista à microscopia eletrônica, que mostra fibrilas no mesângio e na parede capilar glomerular, claramente distintas da amiloidose, uma vez que são maiores (20 a 40 nm de diâmetro) e não se coram com o vermelho Congo ou com a tioflavina-T. Tem sido sugerido que nesse grupo podem ser consideradas duas patologias distintas: a glomerulonefrite fibrilar propriamente dita e a glomerulopatia imunotactoide. Na glomerulonefrite fibrilar (65% dos casos), a imunofluorescência é frequen-

temente positiva para IgG, C3 e cadeias leves. Os depósitos podem ser tão intensos que chegam a simular um quadro de glomerulonefrite antimembrana basal glomerular. Em alguns casos, não se detectam imunoglobulinas nos depósitos, o que sugere um caráter heterogêneo para essa doença. Na glomerulopatia imunotactoide as fibrilas são ainda maiores (30 a 40 nm de diâmetro), com aspecto de microtúbulos dispostos de modo ordenado. Em algumas casuísticas, a glomerulopatia imunotactoide tem sido associada a patologias linfoproliferativas e/ou a paraproteínas circulantes, porém os mecanismos envolvidos nessas associações são desconhecidos.

Neoplasias

A glomerulonefrite, associada ou não à síndrome nefrótica, ocorre em alguns pacientes com doenças malignas, especialmente tumores sólidos dos tratos respiratório, gastrintestinal e urogenital e também em algumas doenças linfoproliferativas.

As neoplasias que mais frequentemente se acompanham de glomerulopatias, sobretudo a glomerulonefrite membranosa, são os carcinomas boncogênicos, de cólon e reto, rim, mama e estômago²². De um modo geral, a síndrome nefrótica se manifesta ao mesmo tempo de instalação da neoplasia mas, em algumas ocasiões, ela ocorre precedendo o diagnóstico clínico do tumor, sobretudo nos linfomas. Como já foi referido, a lesão glomerular subjacente é a glomerulonefrite membranosa, em mais de 60% dos pacientes com tumores sólidos. Em contrapartida, a lesão renal mais comumente associada à doença de Hodgkin é a nefropatia de lesões mínimas, sendo a

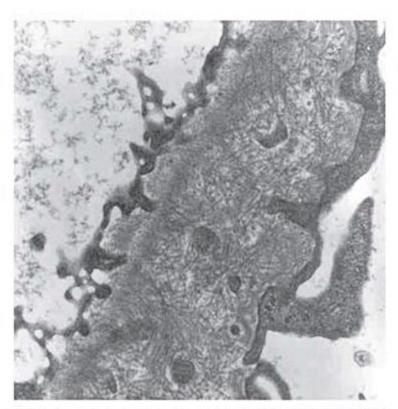


Figura 16. Glomerulonefrite fibrilar, notando-se microfibrilas dispostas ao acaso, localizadas na espessura da membrana basal glomerular (ME 10.000x).

glomerulonefrite membranoproliferativa a forma mais encontrada na leucemia linfocítica crônica.

O mecanismo envolvido nas lesões glomerulares associadas às neoplasias não é totalmente conhecido, tendo sido propostas algumas teorias explicativas. Antígenos associados a tumores foram incriminados como integrantes de imunocomplexos nefritogênicos. Existem relatos isolados nos quais são descritos pacientes com carcinoma broncogênico que apresentavam reatividade do antígeno tumoral com anticorpos eluídos do tecido renal. Antígenos de adenocarcinoma de cólon e antígenos derivados de células tubulares renais também foram descritos no mesângio e nas alças capilares dos glomérulos²².

Todos esses relatos, infelizmente, não constituem ainda prova conclusiva dessa associação entre carcinomas e glomerulopatias, uma vez que nos tumores existe antigenemia circulante e essas proteínas podem se depositar de modo inespecífico em vários tecidos. Deve também ser lembrado que a nefropatia membranosa é o tipo de lesão glomerular idiopática mais comum na população acima de 50 anos, que constitui também a faixa etária de maior ocorrência dessas neoplasias.

O tratamento das glomerulopatias associadas às neoplasias depende do tipo e do estadiamento da condição maligna. A remissão da proteinúria pode ocorrer em pacientes com neoplasias sólidas tratadas cirurgicamente, porém não se pode afastar nesses casos uma remissão espontânea da própria doença glomerular, fato bastante conhecido na evolução da glomerulonefrite membranosa. Em relação à doença de Hodgkin com síndrome nefrótica, o tratamento radioterápico e/ou quimioterápico guarda uma boa correlação de ordem temporal com a remissão da proteinúria. A recidiva da síndrome nefrótica, nesses casos, pode ser entendida como um parâmetro precoce de recidiva da neoplasia.

Doenças hepáticas

Infecção por vírus C

É relativamente recente na literatura o conhecimento da associação entre infecção por vírus C e o desenvolvimento de glomerulopatias. Estudos epidemiológicos mostram que, enquanto em 1.244 doadores de sangue normais a sorologia para vírus C foi positiva em 1%, em 226 pacientes renais, não dialíticos, foi de 7,9%²³. Nessa mesma amostra, quando considerados apenas os glomerulopatas (excluídos pacientes, com nefrite intersticial, rins policísticos etc.), a prevalência foi de 16,6%.

Quando são considerados os grupos de riscos para infecção por vírus C (homossexuais e consumidores de droga injetável), também serão estes os grupos com maior prevalência da doença glomerular. Esta pode ocorrer mesmo sem doença hepática evidente, tal como algumas casuísticas têm mostrado: em pacientes com glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e vírus C positivo, apenas 20% apresentam manifestações clínicas de hapatite, mas 60 a 70% mostram transaminases elevadas. Na história natural da infecção pelos vírus C, após 10 a 15 anos de replicação viral persistente, mais de 50% dos indivíduos infectados evoluem com quadro de hepatite crônica ativa e, ocasionalmente, podem se instalar manifestações de autoimunidade e de outras formas de hipersensibilidade humoral, como artrite, síndrome sicca e crioglobulinemia mista tipo II, que se manifesta por vasculite cutânea e glomerulonefrite. O achado de crioglobulinemia também traz repercussões laboratoriais importantes, como a presença de fator reumatoide e hipocomplementemia à custa de consumo de fatores da via clássica (consumo de complemento total, C3 e C4).

As manifestações renais predominantes são de síndrome nefrótica com insuficiência renal leve a moderada. O achado histológico mais frequente é de glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I, que se distingue da forma idiopática pela representatividade maior de imunoglobulinas – IgG, IgM e C3. Quando ocorre crioglobulinemia, a forma histológica pode ser a da GNMP crioglobulinêmica, que se caracteriza pela presença de pseudotrombos hialinos nos capilares glomerulares e pela infiltração de monócitos. Outras formas menos frequentes de nefropatia por vírus C são a glomerulonefrite membranosa e a glomerulonefrite proliferativa mesangial. A patogênese da lesão é explicada pela deposição renal de imunocomplexos contendo antígeno HCV-anticorpo anti-HCV e fator reumatoide, nos casos de crioglobulinemia. E possível, portanto, nesta última situação, a detecção de HCV-RNA no crioprecipitado23.

O tratamento proposto é ainda muito discutível, pois seus resultados não são constantes. Esquemas com corticosteroides e/ou imunossupressores não são eficazes na doença renal e podem, por outro lado, agravar a viremia e a hepatopatia. O esquema terapêutico para a glomerulopatia associada ao HCV tem por objetivo negativar a carga viral, para reduzir a produção de crioglobulinas e, portanto, reduzir a formação dos crioprecipitados nefritogênicos. Para tanto, ultimamente tem sido utilizada a associação de alfainterferona com ribavirina, que resulta em negativação da carga viral em 60 a 70% dos pacientes infectados pelo HCV. As maiores limitações dessa associação se referem aos seus efeitos colaterais e a elevada taxa de recidiva quando as drogas são suspensas²⁴.

Infecção por vírus B

A glomerulonefrite associada ao vírus da hepatite B é uma entidade bem reconhecida desde o seu relato inicial há mais de 20 anos. A maioria dos pacientes descritos são crianças, com predominância no sexo masculino (4:1). A doença ocorre predominantemente em algumas regiões da Europa, Ásia e África, com maior prevalência de infecção por vírus B (África do Sul 5 a 10%, Hong-Kong 9,5% e Coreia 11 a 15%), em contraste com outras regiões, como América do Norte e Europa Ocidental, onde a ocorrência de infeção pelo vírus B é baixa, por volta de 0,3%¹⁶. A exata incidência da glomerulonefrite nas diversas áreas geográficas ainda é pouco conhecida.

Em área endêmicas, 20 a 50% das crianças com síndrome nefrótica apresentam sorologia positiva para vírus B. Essa positividade é ainda maior, cerca de 85%, quando são destacados os casos de glomerulonefrite membranosa (GNM) com comprovação histológica. De um modo geral, a população pediátrica que apresenta essa lesão glomerular evolui de forma benigna, com remissão em 64% dos pacientes em 4 anos e mais de 80% em 10 anos. Essa remissão ocorre habitualmente no prazo de 6 meses do clareamento do HBeAg (viragem espontânea). Essa constatação sugere uma forte associação causal entre o vírus e a doença renal mediada por imunocomplexos, já que uma vez depurado o agente viral, a nefropatia pode remitir.

Em adultos, a evolução costuma ser arrastada, não havendo dados precisos sobre remissão, mesmo após a viragem sorológica. Manifestações extra-hepáticas e extrarrenais, como a artrite e a crioglobulinemia, são descritas, porém pouco frequentes. A doença hepática, com ou sem hipertensão portal, habitualmente é sintomática, porém lesões glomerulares já foram descritas sem nenhuma evidência de lesão hepatocelular.

A manifestação clínica da nefropatia do vírus B é a proteinúria, com ou sem síndrome nefrótica. Várias séries da literatura associam a hepatite crônica ativa do vírus B com a glomerulonefrite membranosa e, raramente, com a forma membranoproliferativa. Os achados de imunofluorescência mostram presença de IgG, IgM, C3 e, ocasionalmente, IgA. Lai, estudando 100 pacientes com glomerulonefrite e sorologia positiva para vírus B, usando anticorpos monoclonais contra vários antígenos (Hbs Ag, Hbc Ag e Hbe Ag) em tecido renal, detectou 39% dos casos positivos para pelo menos um dos antígenos estudados, tendo ocorrido também boa correlação entre HBeAg glomerular e no soro; quando se demonstrou a presença de antígenos de hepatite no glomérulo, a lesão morfológica mais frequente foi a glomerulonefrite membranosa¹⁶.

O tratamento da nefropatia por vírus B é controverso. Em crianças, diante do alto índice de remissão, o tratamento é sintomático. Em adultos, os corticoides e imunossupressores estariam contraindicados, pela possibilidade de predisporem a maior replicação viral. Aventou-se recentemente o uso de alfainterferona e/ou lamivudina, porém os dados disponíveis não são consistentes. Alguns casos esporádicos tratados com esquemas antivirais apontam para possível melhora da nefropatia, porém não se pode descartar, nessa situação, a possibilidade de ocorrerem remissões espontâneas da proteinúria.

Cirrose hepática

O depósito glomerular de IgA é um achado comum na cirrose hepática pós-alcoólica e ocorre em até um terço dos pacientes. Aventa-se que a predisposição para a deposição de IgA renal seja secundária a uma remoção deficiente dos complexos contendo IgA pelas células de Kupffer hepáticas. A observação de que a IgA pode estar também depositada na pele e nos sinusoides hepáticos é compatível com essa hipótese. Apesar da alta frequência

dos depósitos de IgA glomerular, a maioria dos adultos não demonstra sinais clínicos evidentes de nefropatia, sendo tal diagnóstico cogitado pelo achado de hematúria e proteinúria discretas. Não há síndrome nefrótica nem hematúria macroscópica. O acometimento histológico mais frequente ocorre sob forma de lesão proliferativa mesangial, com depósitos de IgA. A dissociação entre achados histológicos e as manifestações clínicas pode estar relacionada à falta de depósito concomitante de IgG, minimizando, portanto, a ativação do complemento e a inflamação local.

Outro tipo de envolvimento renal na cirrose alcoólica, menos frequente, é o da glomeruloesclerose cirrótica, em que ocorre uma lesão esclerótica difusa glomerular, obrigando a um diagnóstico diferencial com outras formas de glomeruloesclerose (diabete, amiloidose, nefropatia da cadeias leves etc.) Essa lesão glomerular é geralmente silenciosa, manifestando-se apenas por proteinúria leve. A imunofluorescência muitas vezes revela IgA em mesângio, além de IgM e IgG. Outras glomerulopatias podem estar incidentalmente presentes em pacientes com cirrose alcoólica. Já foram descritas glomerulonefrite membranoproliferativa, glomerulonefrite membranosa e glomerulonefrites focais4. Algumas casuísticas de crianças mostram uma associação entre glomerulopatias e doença hepática avançada secundária à deficiência do a-1 antitripsina ou atresia biliar. Pacientes acometidos por cirroses de outras etiologias, como as pós-hepatites, poderão desenvolver glomerulopatias secundárias aos vírus B e C, conforme já abordado anteriormente.

Considerações finais

As manifestações clínicas renais das doenças sistêmicas, de um modo geral, podem ser agrupadas dentro das seguintes síndromes:

- Proteinúria e/ou hematúria assintomáticas.
- Síndrome nefrítica.
- Síndrome nefrótica.
- Glomerulonefrite rapidamente progressiva.
- Outras formas de insuficiência renal aguda.

O diagnóstico etiológico da doença sistêmica poderá ser estabelecido por meio do histórico relatado pelo paciente, pelos dados do exame físico e pelos exames complementares, assim discriminados, e indicados de acordo com o respectivo contexto clínico:

- Pesquisa de autoanticorpos (FAN, anti-DNA, antifosfolípides, ANCA, antimembrana basal glomerular, fator reumatoide) e crioglobulinas.
- Biópsia de vasculites cutâneas, com imunofluorescência.
- Pesquisa de hemólise microangiopática (DHL, reticulócitos, plaquetas, esquizócitos).
- Hemoculturas, ecocardiograma, culturas de abscessos viscerais.
- Sorologias virais para HBV, HCV, HIV, protoparasitológicos.
- Pesquisa de proteínas monoclonais no soro e na urina.

 Exames de avaliação da função hepática, incluindo biópsia.

O diagnóstico histopatológico da lesão renal secundária ao acometimento sistêmico deverá ser feito pela biópsia percutânea, com análise do tecido por microscopia ótica, por imunofluorescência e, sempre que possível, por microscopia eletrônica. As principais alterações encontradas nas nefropatias de origem sistêmica são:

- Lúpus eritematoso sistêmico: glomerulonefrite proliferativa com necrose fibrinoide, ou glomerulonefrite membranosa, com depósitos de IgG, C3 e C1q.
- Vasculites necrotizantes: glomerulonefrite crescêntica pauci-imune.
- Púrpura de Henoch-Schonlein: glomerulonefrite mesangial com depósitos de IgA.
- Síndrome de Goodpasture: glomerulonefrite crescêntica com depósitos lineares de IgG.
- Síndrome hemolítico-urêmica: microangiopatia trombótica, com depósitos de fibrina.
- Endocardite: necrose tubular aguda, glomerulonefrite difusa aguda, glomerulonefrite focal.
- Infecção por HIV: glomeruloesclerose focal colapsante, outras lesões por imunocomplexos.
- Esquistossomose: glomerulonefrite membranoproliferativa lobulada, com depósitos de IgM.
- Mieloma múltiplo: cilindros intratubulares, necrose tubular aguda, infiltrado intersticial.
- Amiloidose e doença de cadeias leves: amiloide com vermelho-Congo positivo, glomeruloesclerose nodular, depósitos de cadeias kappa ou lambda.
- Glomerulonefrites fibrilares: fibrilas à microscopia eletrônica.
- Neoplasias: glomerulonefrite membranosa nos carcinomas, lesões diversas nos linfomas e leucemias.
- Infecção pelo vírus C: glomerulonefrite membranoproliferativa, depósitos intraluminares de crioglobulinas, positivos para IgM.
- Cirrose hepática: expansão da matriz mesangial, depósitos de IgA e necrose tubular aguda.

O tratamento das nefropatias sistêmicas é bastante diversificado, tendo em vista o amplo contexto etiológico envolvido nesse grupo. De modo resumido, podem ser listados a seguir:

Lúpus eritematoso e vasculites necrotizantes: corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato de mofetila, agentes monoclonais antilinfócitos B, plasmaférese em situações especiais.

- Síndrome de Goodpasture: imunossupressores, plasmaférese.
- Síndrome hemolítico-urêmica: plasma fresco, plasmaférese, anticoagulantes em situações especiais, anticorpo monoclonal eculizumabe.
- Endocardite e abscessos viscerais: erradicação do foco, troca de válvula lesada.
- Infecções virais (HBV, HCV, HIV): alfainterferona, lamivudina, ribavirina, antirretrovirais.
- Mieloma e amiloidose: citostáticos, transplante autólogo de células hematopoéticas, transplante hepático

(na amiloidose hereditária por mutação da transtirretina), controle do processo inflamatório (na amiloidose secundária).

- Glomerulonefrites fibrilares: tratamento de suporte (hipotensores, antiproteinúricos).
- Neoplasias: ressecção do tumor, quimioterapia e radioterapia.
- Cirrose hepática: tratamento de suporte, medidas de prevenção da insuficiência renal aguda.

O prognóstico das nefropatias sistêmicas está diretamente relacionado à possibilidade de atuação efetiva sobre as causas básicas que levam à injúria renal. O pronto reconhecimento das manifestações renais, a indicação da biópsia e a adequada intervenção terapêutica podem significar remissão ou estabilização da doença renal subjacente. Se isso não for atingido, e a doença renal assumir caráter progressivo, devem ser tomadas todas as medidas de nefroproteção já comprovadas e que incluem o controle dos fatores de risco para o desenvolvimento da doença renal crônica: hipertensão arterial, proteinúria, hiperglicemia, dislipidemia, tabagismo, obesidade, doenças cardiovasculares, infeções recidivantes do trato urinário e uso de drogas potencialmente nefrotóxicas.

Referências bibliográficas

- Malafronte P, Kirsztajn GM, Betonico GN, Romão Jr JE, Alves MAR, Barros RT, et al. Paulista registry of glomerulonephritis: 5-year data report. Nephrol Dial Tranplant. 2006;21:3098-105.
- Giannico G, Fogo AB. Lupus nephritis: is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus nephritis? Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8:138-45.
- Barros RT, Álves MAR, Dantas M, Kirsztajn GM, Sens YAS. Glomerulopatias Patogenia, clínica e tratamento, 3. ed. São Paulo: Sarvier; 2012.
- Appel GB, Radhakrishnam J, D'Agati VD. Secondary glomerular diseases. In: Brenner BM, ed. Brenner and Rector's The Kidney, 9. ed. Philadelphia: WB Saunders; 2012. p.1192-277.
- Deshmukh US, Bagavant H, Fu SM. Role anti-DNA antibodies in the pathogenesis of lupus nephritis. Autoimmun Rev. 2006;5:414-8.

- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. J Am Soc Nephrol. 2004;15:241-50.
- Hogan J, Appel GB. Update on the treatment of lupus nephritis. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2013;22:224-30.
- Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, et al. Sequential therapy for proliferative lupus nephritis. N Engl J Med. 2004;350:971-80.
- Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol. 2010;21:1628-36.
- Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, et al. Antineutrophil cytoplamic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. J Clin Invest. 2002;110:955-63.
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniené J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N Engl J Med. 2003;349:36-44.
- Slot MC, Tervaert JW, Franssen CF, Stegeman CA. Renal survival and prognostic factors in patients with PR3 ANCA-associated vasculitis with renal involvement. Kidney Int. 2003;63:670-7.
- Salvadori M, Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations. World J Nephrol. 2013;2:56-76.
- Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. Nat Rev Nephrol. 2012;8:622-33.
- Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, Hammond LA, Howie AJ, Lipkin GW, et al. Renal pathological findings in infective endocarditis. Nephrol Dial Transplant. 2000;15:1782-7.
- 16. Lai AS, Lai KN. Viral nephropathy. Nat Clin Pract Nephrol. 2006;2:254-62.
- Wyatt CM, Meliambro K, Klotman PE. Recent progress in HIV-associated nephropathy. Annu Rev Med. 2012;63:147-59.
- Nussenzveig I, De Brito T, Carneiro CR, Silva AM. Human Schistossoma mansoni-associated glomerulopathy in Brazil. Nephrol Dial Transplant. 2002;17:4-7.
- Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. J Am Soc Nephrol. 2001;12:1482-92.
- Santostefano M, Zanchelli F, Zaccaria A, Poletti G, Fusaroli M. The ultrastructural basis of renal pathology in monoclonal gammopathies. J Nephrol. 2005;18:659-75.
- Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Immunoglobulin light chain amyloidosis and the kidney. Kidney Int. 2002;61:1-9.
- Lefaucher C, Stengel B, Nochy D, Martel P, Hill GS, Jacquot C, et al. Membranous nephropathy and cancer: epidemiologic evidence and determinants of highrisk cancer association. Kidney Int. 2006;70:1510-7.
- Kamar N, Rostaing L, Alric L. Treatment of hepatitis C virus-related glomerulonephritis. Kidney Int. 2006;69:436-9.
- Tang SC, Lai KN. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Contrib Nephrol. 2013;181:194-206.
- Hochberg MC. Updanting the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997;40:1725.

Irene de Lourdes Noronha Silvia Titan

SUMÁRIO

Introdução, 627

Fases da nefropatia diabética, 628

Fase 1 - hiperfiltração, 628

Fase 2 - início das lesões glomerulares, 628

Fase 3 - nefropatia diabética inicial, 628

Fase 4 - nefropatia diabética tardia ou nefropatia diabética

clínica, 628

Fase 5 - doença renal crônica terminal, 629

Nefropatia diabética sem proteinúria, 629

Classificação histológica da nefropatia diabética, 629

Patogênese e fisiopatologia, 629

Efeitos hemodinâmicos, 630

Efeitos tóxicos celulares, 631

Outros efeitos, 632

Quadro clínico e diagnóstico, 632

Retinopatia diabética, 632

Doença cardiovascular, 632

Doença cerebrovascular, 633

Doença vascular periférica, 633

Estenose de artéria renal, 633

Complicações do trato urinário e prostáticas, 633

Exames complementares, 633

Albuminúria, 633

Taxa de depuração de creatinina, 634

Outros exames complementares, 634

Tratamento, 634

Controle da glicemia, 634

Controle da pressão arterial, 635

Bloqueio farmacológico do sistema renina-angiotensina, 635

Restrição dietética, 635

Tratamento da dislipidemia, 636

Tratamento da anemia, 636

Tratamento do distúrbio mineral ósseo, 637

Outros tratamentos, 637

Terapia substitutiva renal, 637

Considerações finais, 638

Referências bibliográficas, 638

Site recomendado, 639

Introdução

A nefropatia diabética (ND) constitui hoje a principal causa de terapia renal substitutiva no mundo. Nos Estados

ELEMENTOS ESSENCIAIS PARA O DIAGNÓSTICO

- Diabete melito de longa data
- Controle glicêmico inadequado
- Albuminúria (mais comum)
- Lesão em órgãos-alvo (retinopatia diabética)
- Ausência de sinais e sintomas sugestivos de outras glomerulopatias

Unidos, corresponde a 43% do total de pacientes atualmente em diálise. Na Europa e no Japão, estima-se que este número esteja ao redor de 20%. No Brasil, apesar de não haver estudos epidemiológicos sistemáticos, a ND é a segunda causa de doença renal crônica com necessidade de tratamento dialítico. Dentre os 100.397 pacientes atualmente em diálise no país, cerca de 30% são portadores de ND¹.

Existem dois tipos principais de diabete melito (DM): o tipo 1 (diabete autoimune ou insulino-dependente) e o tipo 2 (antigamente chamado DM não insulino-dependente). O DM1, responsável por 8 a 10% dos casos de DM, é causado por uma deficiência na produção de insulina consequente à destruição autoimune das células beta das ilhotas pancreáticas (ilhotas de Langerhans). Geralmente, inicia-se no período compreendido entre a infância e os 35 anos de idade. O DM2, apesar de afetar indivíduos de qualquer faixa etária, inclusive crianças, geralmente é diagnosticado após os 40 anos de idade, associado com obesidade e história de DM na família. Caracteriza-se inicialmente por resistência à insulina, levando à maior produção de insulina pelo pâncreas que, com o passar do tempo, não consegue suprir a demanda necessária, quando então é iniciado o tratamento com insulinoterapia. O DM2 é responsável por cerca de 90% dos casos de DM. A prevalência do DM2, que já é significativa, vem aumentando nos últimos anos como consequência de dieta inadequada, sedentarismo e aumento da expectativa de vida.

A ND constitui-se uma das complicações mais graves do DM. Ao lado da retinopatia e da neuropatia, é classificada como uma complicação microvascular da doença. O curso é lento e insidioso, e os primeiros sinais laboratoriais de ND costumam aparecer entre 10 e 15 anos após o início do estado hiperglicêmico. A doença renal no DM1 e no DM2 é semelhante, compartilhando mecanismos fisiopatológicos, evolução e tratamento. A história natural da ND é mais bem definida no DM1, considerando-se a maior precisão do reconhecimento do início do estado hiperglicêmico, diferente do DM2, que é bem mais impreciso, visto que o momento do diagnóstico pode diferir, até em anos, do exato início da doença. Além disso, a ND no DM2 pode ser associada a outras causas de nefropatia, como hipertensão arterial, doença cardiovascular e doenças metabólicas. Esses podem ser os motivos para explicar diferenças na incidência e na prevalência da ND nos dois tipos de DM.

Os dados referentes à incidência e à prevalência da ND no mundo são escassos e muito variados. De uma forma geral, estima-se que cerca de um terço dos pacientes com DM1 desenvolvam microalbuminúria persistente nos primeiros 20 anos de doença², enquanto cerca de 6 a 25% dos pacientes com DM2 desenvolvem microalbuminúria 10 anos após o diagnóstico³.

Como será apresentado ao longo deste capítulo, entre os principais fatores de risco de progressão da doença estão o inadequado controle glicêmico e a presença de hipertensão arterial. Uma vez instalada e se não tratada, a doença tende a ter um curso progressivo, levando à piora progressiva da função renal, com necessidade eventual de terapia renal substitutiva.

Fases da nefropatia diabética

A ND tem sido didaticamente classificada em cinco diferentes fases, conforme descrito a seguir.

Fase 1 - hiperfiltração

A primeira fase da ND, conhecida como fase de hiperfiltração, é caracterizada pelo incremento na taxa de filtração glomerular (TFG), habitualmente na ordem de 25 a 50% em relação à taxa basal do indivíduo. Esse aumento pode ser avaliado por diferentes formas de medição da taxa de depuração de creatinina. Nessa fase, ocorre aumento do fluxo plasmático renal em decorrência da redução da resistência da arteríola aferente sem redução proporcional da resistência da arteríola eferente, que leva ao aumento da pressão hidráulica do capilar glomerular e, portanto, à hipertensão glomerular. Não existem alterações histológicas na fase I.

Essa fase pode durar até 5 anos depois do início do DM e é potencialmente reversível com o controle rigoroso da glicemia e da pressão arterial. Por definição, a microalbuminúria está ausente.

Um dos principais problemas com o diagnóstico de hiperfiltração é a falta de definição dos valores normais, considerando-se a forte correlação inversa da TFG com a idade.

Fase 2 – início das lesões glomerulares

Já são encontradas alterações da estrutura glomerular. Ocorre espessamento da membrana basal glomerular, aumento da matriz mesangial e proliferação mesangial. Essa fase começa aproximadamente 2 anos após o início da doença. Nesta fase, a excreção urinária de albumina é normal (< 30 mg/dia). Após o exercício, a albuminúria aumenta, mas recupera-se com o repouso. Em geral, a TFG está aumentada.

Muitos pacientes permanecem nessa fase até o fim da vida. No entanto, pacientes com hemoglobina glicada > 9,5%, TFG > 150 mL/minuto e excreção urinária de albumina > 30 mg/dia tendem a desenvolver ND clínica.

Fase 3 - nefropatia diabética inicial

Essa fase é caracterizada pelo aparecimento de microalbuminúria, definida como a excreção urinária de albumina entre 30 a 300 mg/dia ou relação de albumina/ creatinina urinária de 30 a 300 mg/g.

A microalbuminúria é o primeiro sinal clínico detectável de dano glomerular e um fator preditor importante de evolução para formas mais avançadas de ND. A pressão arterial pode estar normal, mas tende a aumentar. Aproximadamente 40% dos pacientes com DM atingem essa fase. A microalbuminúria ocorre geralmente 5 a 10 anos após o início da doença, e o surgimento está associado ao controle glicêmico inadequado, idade, dislipidemia, hipertensão arterial, presença de retinopatia diabética e tabagismo.

Histologicamente, o espessamento da membrana basal glomerular e o aumento da matriz mesangial são mais marcantes. As alterações glomerulares são mais difusas e há também alterações hialinas nas arteríolas.

Contrariamente ao que se acreditava inicialmente, a microalbuminúria também é uma lesão potencialmente reversível. Entre os principais fatores preditores de regressão de microalbuminúria estão o controle da glicemia, o controle rigoroso da pressão arterial, a idade (ser jovem) e o controle da dislipidemia (colesterol e triglicérides). No entanto, sem tratamento específico, cerca de 80% dos pacientes desenvolvem microalbuminúria persistente, com aumento de 10 a 20% dos níveis de albuminúria/ano e passam para a fase seguinte de macroalbuminúria. Entre 1,5 a 2,5% dos pacientes com microalbuminúria progridem anualmente para a fase de macroalbuminúria (Tabela 1).

Fase 4 – nefropatia diabética tardia ou nefropatia diabética clínica

Essa fase apresenta-se com macroalbuminúria, caracterizada como excreção urinária de albumina > 300 mg/dia ou relação de albumina/creatinina urinária > 300 mg/g. A proteinúria geralmente é maior do que 0,5 g/dia.

A perda urinária de proteínas atinge frequentemente valores nefróticos (superior a 3,5 g/dia de proteinúria), acompanhada por hipoproteinemia e aparecimento de edema. Essa fase, geralmente, vem acompanhada de hipertensão arterial. Hematúria discreta e até mesmo cilindros hemáticos podem aparecer, mas são pouco frequentes e podem indicar outra glomerulopatia concomitante. A TFG diminui para < 60 mL/min/1,73 m², com tendên-

	Albuminúria			
	Urina de 24 horas (mg/24h)	Urina de 12 horas (noite)	Amostra de urina isolada: relação albumina/creatinina urinária	
Normoalbuminúria	<30 mg/d	< 20 mcg/min	< 30 mg/g	
Microalbuminúria	30-300 mg/d	20-200 mcg/min	30-300 mg/g	
Macroalbuminúria	>300 mg/d	> 200 mcg/min	> 300 mg/g	

cia à elevação dos níveis de ureia e creatinina sérica. Nesta fase, a TFG declina, em média, 1 mL/min/mês. A doença renal crônica (DRC) é irreversível.

Histologicamente, as lesões histológicas são mais graves. Nota-se, progressivamente, aumento na proliferação mesangial e expansão da matriz mesangial, acompanhados de espessamento da membrana basal glomerular e surgimento de fibrose periglomerular. Essa proliferação de matriz pode tornar-se tão intensa a ponto de formar nódulos grosseiros eosinofílicos de material PAS-positivo. Quando ocorrem, esses nódulos conferem ao glomérulo aspecto lobulado, a lesão então é denominada ND nodular intercapilar ou lesão de Kimmelstiel-Wilson, típica de ND.

Fase 5 – doença renal crônica terminal

Esta fase representa a progressão para DRC terminal. Com a perda contínua de proteína na urina, a ND avança. Histologicamente, o espessamento da membrana basal glomerular agrava-se, a luz dos capilares glomerulares progressivamente oblitera-se, e há mais glomérulos esclerosados. Com isso, a função renal deteriora-se progressivamente, levando a injúria renal, com TFG < 15 mL/min/1,73m², aumento significativo dos níveis séricos de ureia e creatinina, piora da hipertensão arterial e aparecimento dos outros sinais e sintomas da DRC estágio 5. Finalmente, há necessidade de início de terapia renal substitutiva (diálise e/ou transplante renal).

Estima-se que cerca de 50% dos pacientes que chegam à fase macroalbuminúrica necessitarão de terapia renal substitutiva (diálise ou transplante renal), mas é possível que este número ainda não reflita o progresso das medidas renoprotetoras nos últimos anos. A duração média para a progressão da fase 1 para a 5 da ND é de 17 anos para pacientes com DM1. A duração média para avançar para a fase 5, DRC terminal, é de 23 anos.

Nefropatia diabética sem proteinúria

Mais recentemente, alguns estudos sugerem que esta classificação de ND não abrange formas de nefropatia crônica associada ao DM que cursam com normoalbuminúria ou com microalbuminúria sem progressão para macroalbuminúria. Essas formas menos proteinúricas da doença tendem a ter um curso mais lento e também podem ser vistas em pacientes com DM1^{4,5}.

Classificação histológica da nefropatia diabética

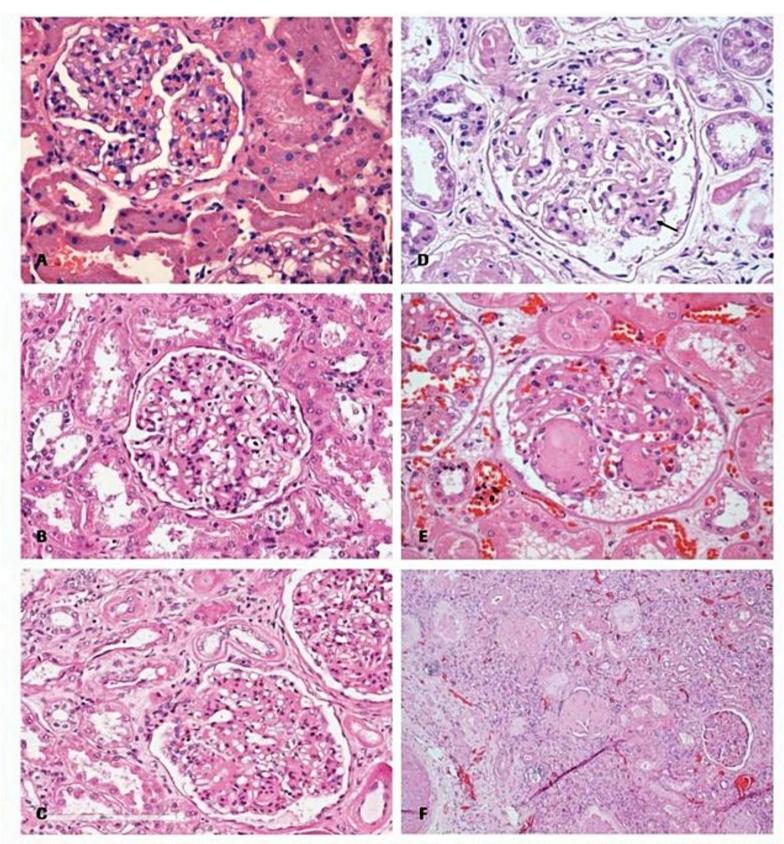
As lesões estruturais da ND desenvolvem-se lentamente com o passar dos anos. O espessamento da membrana basal glomerular é uma característica marcante da ND. Trata-se de um processo lento e gradual, que na fase inicial pode ser identificado pela microscopia eletrônica e posteriormente pela microscopia ótica.

Em 2010, a Renal Pathology Society propôs uma classificação histopatológica da ND6. Compreende quatro categorias: classe I, quando há espessamento de membrana basal apenas; classe II, caracterizada por expansão mesangial leve (IIa) ou grave (IIb); classe III, quando há ao menos um glomérulo (e menos de 50% do total de glomérulos) com esclerose nodular; e classe IV, com mais de 50% de glomeruloesclerose global (Quadro 1 e Figura 1).

Classe	Descrição	Outros comentários
Classe I	Espessamento da MBG	Leves alterações à microscopia ótica. ME com espessamento de MBG
Classe IIa	Expansão mesangial leve	Sem esclerose nodular (lesões Kimmelstiel-Wilson) ou glomeruloesclerose global em mais de 50% dos glomérulos
Classe IIb	Expansão mesangial grave	Sem esclerose nodular (lesões Kimmelstiel-Wilson) ou glomeruloesclerose global em mais de 50% dos glomérulos
Classe III	Esclerose nodular (lesão de Kimmelstiel-Wilson)	Sem glomeruloesclerose global em mais de 50% dos glomérulos
Classe IV	Glomeruloesclerose diabética avançada	

Patogênese e fisiopatologia

Apesar do estado hiperglicêmico mantido, apenas 20 a 40% dos pacientes diabéticos desenvolvem ND. Apesar de ainda não ter sido completamente elucidada, sabe-se que a lesão renal na ND é complexa e multifatorial. De forma didática, os danos iniciais podem ser divididos



■ Figura 1. Nefropatia diabética. (A) Glomérulo normal à microscopia ótica, porém com microscopia eletrônica demonstrando membrana basal glomerular espessada (ver escala de 0,5 mcm na microscopia eletrônica). (B) Classe IIa, glomérulo com expansão mesangial discreta, segmentar em mais de 25% do mesângio. (C) Classe IIIb, glomérulo com expansão mesangial significativa, porém sem a formação definitiva de nódulos. (D) Aumento acentuado de matriz mesangial e espessamento de paredes capilares, por vezes oclusivos (seta). (E) Glomerulosclerose diabética nodular (lesão de Kimmelstiel-Wilson). (F) Classe IV, glomeruloesclerose diabética avançada, com mais de 50% de glomérulos com esclerose global.

como de origem hemodinâmica e metabólica. Entretanto, esses dois tipos de danos convergem para uma resposta inflamatória no rim, que é a responsável, em última instância, pela agressão ao glomérulo, ao túbulo e ao interstício renal.

Efeitos hemodinâmicos

Na fase inicial da ND ocorre o aumento da filtração glomerular possivelmente em decorrência de alterações no balanço entre fatores vasoconstritores e vasodilatadores, causando elevação da pressão do capilar glomerular e aumento da filtração por néfrons. Essa agressão hemodinâmica é mediada por diversas vias metabólicas e inflamatórias, sendo principal a ação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A ativação da angiotensina II intrarrenal cursa com vasoconstrição preferencial da arteríola eferente, ocasionando aumento da pressão do capilar glomerular e hipertensão glomerular7. Diversos estudos experimentais e clínicos sugerem que outro regulador importante da hemodinâmica glomerular na ND seja o óxido nítrico, que tem a produção aumentada na hiperglicemia, ocasionando o aumento da filtração glomerular, provavelmente por ação vasodilatadora preferencial sobre a arteríola aferente. Outras moléculas possivelmente envolvidas nessa fase de hiperfiltração são as prostaglandinas, o tromboxano e as espécies reativas de oxigênio (reactive oxygen species [RROS]).

Desde a década de 1980 foi reconhecido o papel da hipertensão e da hipertrofia glomerular promovendo aumento no ritmo de filtração por glomérulo e incremento na função tubular. O que é inicialmente um mecanismo adaptativo torna-se, no longo prazo, lesivo. Essa hipótese foi confirmada em inúmeros estudos experimentais e clínicos que avaliaram o efeito de intervenções farmacológicas no ritmo de filtração glomerular, como a restrição proteica e o uso de drogas inibidoras de angiotensina II.

Anteriormente compreendida como uma agressão puramente mecânica, sabe-se atualmente que a lesão hemodinâmica não atua apenas por lesão de estiramento e agressão ao endotélio. A hipertensão glomerular associa--se à ativação de moléculas e citocinas inflamatórias, implicadas na progressão da nefropatia crônica. Entre as inúmeras moléculas estudadas até o momento, surgem como as mais importantes a angiotensina II, o TGF-beta e o NFkB. Outras moléculas também possivelmente implicadas na sinalização da progressão são: ROS, MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), VEGF (vascular--endothelial growth factor), a aldosterona, entre outras. Assim, atualmente acredita-se que o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores da recaptação de angiotensina (BRA) sejam renoprotetores, tanto por causar redução da hipertensão glomerular como por seu efeito anti-inflamatório.

Efeitos tóxicos celulares

Além desta lesão de natureza hemodinâmica, a hiperglicemia também agride os diversos tipos celulares renais pela ação tóxico-metabólica. No paciente diabético, todas as células são expostas constantemente à hiperglicemia. No entanto, existem células mais vulneráveis ao dano induzido pela hiperglicemia, provavelmente por não serem capazes de reduzir com eficiência e rapidez o transporte de glicose para dentro da célula, acumulando-a dentro dela, como é o caso das células endoteliais, da retina, células glomerulares, neurônios, células de Schwann nos nervos periféricos, entre outras. Em muitos destes tecidos, a absorção de glicose é mediada por proteínas de membrana que transportam glicose (GLUT) independentes de insulina: assim, as concentrações intracelulares de glicose aumentam em paralelo com a hiperglicemia, que provoca danos celular e tecidual por meio de vários mecanismos, sumarizados a seguir⁸.

O primeiro mecanismo descrito foi o acúmulo do sorbitol pela via do poliol. A hiperglicemia causa o aumento da atividade da aldose reductase, que leva ao acúmulo do sorbitol, que é subsequentemente oxidado para frutose. Nesse processo de tentativa de diminuição das altas concentrações de glicose intracelular pela conversão para sorbitol, a aldose reductase consome o cofator NA-DPH, que é essencial para regenerar a glutationa, um antioxidante crítico. Com a redução da glutationa, a via do poliol aumenta a suscetibilidade ao estresse oxidativo intracelular. Estudos experimentais confirmaram que a via do poliol está associada ao aumento do estresse oxidativo, ativação de citocinas inflamatórias (NFkB, TGF-beta, MCP-1) e albuminúria.

O segundo importante mecanismo reconhecido foi o da glicosilação não enzimática de proteínas (denominado cross-linking) com a consequente formação dos produtos de glicosilação avançada, conhecidos como AGE (advanced glycosylation end-products). A produção dos AGE pode interferir diretamente na regulação da transcrição de alguns genes. Além disso, os AGE, ao se difundirem para fora de célula, modificam proteínas circulantes, que, modificadas, podem se ligar aos receptores de AGE (conhecidos como RAGE), presentes em macrófagos, células endoteliais e células da musculatura dos vasos. De fato, as concentrações de AGE encontradas no soro de pacientes diabéticos não representam o principal ligante aos RAGE, e sim as proteínas modificadas, que ativam os RAGE. A ligação com os RAGE ativa o sistema de sinalização da resposta imune inata, via TLR-4 (toll like receptor 4), aumentando a expressão de NFkB, que leva à produção de citocinas inflamatórias e fatores de crescimento, além de induzirem à produção de ROS. A formação de AGE causa, ainda, modificação do correceptor mSin3A pelo aumento de metilglioxal, levando ao aumento da expressão de angiopoietina 2. O acúmulo dos AGE pode ser um dos fatores associados à elevada taxa de complicações microvasculares em pacientes diabéticos. Mais recentemente, o uso experimental de drogas inibidoras da produção e da ação dos AGE, os AGE- -inhibitors e os AGE-crosslink breakers revelou resultados promissores na prevenção e até na reversão da lesão em órgãos-alvo do DM, como rins, vasos, coração e retina.

O terceiro mecanismo reconhecido foi o da ativação da via da proteína quinase C (PKC). A hiperglicemia no interior da célula aumenta a síntese de uma molécula chamada diacilglicerol, que é um cofator de ativação para as isoformas clássicas da PKC (beta, delta e alfa). Quando a PKC é ativada, ocorre uma variedade de efeitos sobre a expressão de vários genes. Como consequência, ocorre diminuição do vasodilatador eNOS e aumento do vasoconstritor endotelina-1, que levam a alterações do fluxo sanguíneo. O aumento do VEGF leva ao aumento da permeabilidade vascular e da angiogênese, contribuindo para a lesão mi-

crovascular. Ocorre ainda aumento da expressão de TGFbeta e de PAI-1, além do aumento de NFkB que contribui para o aumento da expressão de genes pró-inflamatórios.

Finalmente, o quarto mecanismo reconhecido foi o aumento do fluxo da via de hexosamina. Quando a concentração de glicose aumenta no interior da célula, a maior parte dessa glicose é metabolizada pela glicólise, indo primeiro para glucose-6-fosfato, em seguida para frutose-6-fosfato, seguindo o resto da via glicolítica. No entanto, parte da frutose-6-fosfato é desviada para conversão em glucosamina-6-fosfato e, finalmente, para UDP (difosfato de uridina) N-acetilglicosamina, por meio de uma enzima chamada GFAT (glutamina frutose-6 fosfato aminotransferase). A produção de N-acetilglicosamina resulta em alterações patológicas na expressão gênica, levando ao aumento da expressão de TGF-beta e de PAI-1, importantes na lesão microvascular.

Apesar de todos esses mecanismos serem importantes na patogênese das complicações do DM, comprovados por estudos experimentais, os estudos clínicos em pacientes utilizando-se inibidores dessas vias não tiveram os resultados esperados. Uma possível explicação para a falha foi o bloqueio isolado de cada via. Recentemente, foi reconhecido que todos estes quatro mecanismos estavam, de fato, interligados a um evento comum, upstream à hiperglicemia, e que a falha em bloquear todos os mecanismos downstream simultaneamente poderia refletir a limitação de resultados efetivos. O evento upstream à hiperglicemia seria a superprodução mitocondrial de superóxido.

Em resumo, as anormalidades metabólicas do DM, mais especificamente a hiperglicemia, induzem a superprodução mitocondrial de superóxido nas células endoteliais de pequenos e grandes vasos. Esse aumento na produção de superóxido causa a ativação das quatro principais
vias envolvidas na patogênese de complicações do DM.
Também inativa diretamente duas enzimas críticas, eNOS
e prostaciclina sintase, causando defeito na angiogênese
em resposta à isquemia, além de ativar várias vias pró-inflamatórias.

Outros efeitos

Além das vias descritas, é possível que a própria albuminúria, crescente na ND, contribua para o processo de agressão renal. Há muitos anos discute-se se a proteinúria seria capaz per se de causar lesão renal ou se é apenas um marcador de gravidade da doença. Alguns autores sugerem que o incremento da reabsorção tubular de proteínas nas nefropatias proteinúricas cause lesão tubular por ativação de citocinas inflamatórias.

Assim, tanto o dano hemodinâmico como o metabólico convergem para a ativação de citocinas e moléculas inflamatórias, sendo a angiotensina II, TGF-beta, NFkB e ROS moléculas-chave no processo de progressão. Em última instância, todo esse processo inflamatório culmina em esclerose glomerular, fibrose e atrofia túbulo-intersticial, além de acúmulo de matriz extracelular. A redução no número de néfrons cria uma sobrecarga aos néfrons remanescentes, reacentuando a agressão inflamatória e a hemodinâmica e criando um círculo vicioso que pode culminar em falência do órgão.

Outro componente importante na fisiopatologia da ND tanto em DM1 como no tipo 2 é o risco genético. Há muitos anos sabe-se que o risco de nefropatia crônica em pacientes diabéticos que apresentam antecedente familiar de diabetes e de DRC é maior. Entre os diversos genes candidatos ainda em estudo, surgem como mais importantes os polimorfismos do sistema renina-angiotensina, óxido nítrico e outras proteínas de estresse oxidativo, TGF-beta e PPARgama.

Quadro clínico e diagnóstico

A principal característica clínica da ND é o curso insidioso. Assim, nas fases de hiperfiltração e microalbuminúria não há sintomas específicos da nefropatia. O diagnóstico depende integralmente de exames laboratoriais. Apenas na fase de macroalbuminúria o paciente começa a notar progressivamente a urina espumosa e, a depender do grau de proteinúria, edema. Conforme a doença renal progride, é comum haver agravamento da hipertensão arterial, com aumento na necessidade de drogas anti-hipertensivas. Os sintomas que surgem posteriormente são decorrentes da insuficiência renal per se, isto é, sintomas de uremia e hipervolemia.

O diagnóstico de ND é essencialmente clínico. O tempo de evolução do DM, o controle glicêmico prévio, a lesão em órgãos-alvo e o progresso lento em termos de evolução da albuminúria e da perda de função renal são os dados clínico-laboratoriais essenciais ao diagnóstico.

O início recente do DM, um antecedente de controle glicêmico adequado, a ausência de retinopatia diabética, a presença de hematúria, elevações muito rápidas de proteinúria ou perda de função renal muito acelerada, além de sinais de doenças sistêmicas (hepatopatias, doenças reumatológicas), devem alertar o médico quanto à possibilidade de diagnóstico de outra doença glomerular. Nos casos duvidosos, a investigação diagnóstica deve ser ampliada e estará indicada a biópsia renal.

Uma vez firmado o diagnóstico de ND, é importante que outros aspectos sejam abordados relativo às outras complicações secundárias do DM.

Retinopatia diabética

A retinopatia diabética é particularmente importante para o diagnóstico, uma vez que 70 a 85% dos pacientes portadores de ND macroalbuminúrica são portadores. Por outro lado, nem todos os diabéticos com retinopatia têm ND.

Doença cardiovascular

Sabe-se que o paciente diabético portador de ND apresenta risco cardiovascular muito elevado, superior ao de pacientes diabéticos sem nefropatia^{10,11}. Sabe-se que

esses pacientes têm risco elevado de doença coronariana assintomática, taxas maiores de resultados falso-negativos em exames de estratificação não invasiva, risco maior de complicações em procedimentos, como reestenose pós-angioplastia, além de risco cirúrgico maior em cirurgias de revascularização miocárdica e troca valvar.

As complicações cardiovasculares nos pacientes diabéticos são consequência da doença aterosclerótica que, nesses pacientes, além de grave, apresenta evolução particularmente acelerada. Os fatores de risco tradicionais para o desenvolvimento da doença cardiovascular incluem: hipertensão arterial, sexo masculino, tabagismo, história familiar, diabete, obesidade, sedentarismo, idade > 55 anos em homens e > 65 anos em mulheres e DRC. Pacientes diabéticos em tratamento dialítico têm a prevalência aumentada de doença arterial coronariana, que é frequentemente triarterial e difusa, acometendo porções proximais e distais das artérias.

A doença coronariana em diabéticos pode ter um curso assintomático em 40% dos pacientes, o que dificulta o reconhecimento, e por esse motivo, tem impacto negativo na evolução clínica. A manifestação isquêmica silenciosa pode ser consequência da ND, que compromete a resposta autonômica. Em pacientes sintomáticos, a angiocoronariografia continua sendo o melhor método para a identificação da doença arterial coronariana. Os exames não invasivos estão indicados como primeira avaliação nos pacientes assintomáticos.

Doença cerebrovascular

O diabete é um fator de risco independente para o desenvolvimento de acidente vascular encefálico isquêmico. Os pacientes diabéticos apresentam um risco duas vezes maior para isquemia cerebral que os não diabéticos. A principal ferramenta para investigar estenoses significativas das artérias carótidas é a realização de Doppler de carótidas e artérias vertebrais. Havendo lesões significativas, devem ser realizados exames de imagens com contraste radiológico.

Doença vascular periférica

Os pacientes diabéticos apresentam maior prevalência de doença vascular periférica, pela aterosclerose disseminada. Com a associação de diabete e DRC, o risco de o paciente apresentar doença vascular periférica aumenta duas a três vezes. A avaliação da doença vascular periférica inicia-se com detalhada história clínica e exame físico, com especial atenção à palpação de pulsos periféricos, além da busca por possíveis lesões periféricas (alteração da coloração do membro, lesões tróficas e úlceras). Para o diagnóstico e a caracterização da doença vascular periférica, recomenda-se a realização de Doppler dos vasos ilíacos e dos vasos dos membros inferiores e, se necessário, complementado por um exame de imagem com contraste.

A associação da vasculopatia com a ND representa uma combinação fatal para a formação de úlcera nos pés, que têm alta probabilidade de se complicar com infecção secundária, caracterizando o pé diabético.

Estenose de artéria renal

A prevalência de estenose de artéria renal na ND não é bem estabelecida. A prevalência de nefropatia isquêmica como causa de DRC terminal nos Estados Unidos é de 3%, mas na população de pacientes diabéticos este número é possivelmente maior. Apesar de não haver um consenso quanto às indicações de investigação diagnóstica, a nefropatia isquêmica deve ser avaliada em pacientes portadores de doença macrovascular (insuficiência coronariana, doença cerebrovascular, insuficiência vascular periférica e doenças da aorta) ou naqueles com assimetria renal. Outra indicação habitual de investigação de nefropatia isquêmica é a ocorrência de piora súbita e importante de função renal com o uso de drogas inibidoras do sistema renina-angiotensina (SRAA). A investigação não invasiva pode ser feita por ultrassonografia renal com Doppler, angiorressonância magnética de artérias renais (em pacientes com clearance de creatinina superior a 30 mL/min/1,73m2) ou cintilografia renal com teste de captopril. O exame confirmatório é a arteriografia renal digital ou a angiotomografia de artérias renais.

Complicações do trato urinário e prostáticas

A bexiga neurogênica caracteriza-se pelo acometimento neuronal do trato urinário, levando a alteração da percepção sensorial de plenitude vesical, diminuição da amplitude das contrações vesicais e descoordenação esfincteriana, que podem alterar o processo de enchimento e esvaziamento vesical, determinando aumento do volume residual pós-miccional. Como consequência, os pacientes diabéticos apresentam maior prevalência de bacteriúria assintomática e maior incidência de infecção urinária. O diagnóstico preciso do grau e do tipo de disfunção vesical é feito por estudo urodinâmico.

A hiperplasia prostática benigna é comum em homens a partir de 60 anos e é muitas vezes responsável pelo agravamento na perda de função renal.

Exames complementares

O screening de ND deve ser iniciado na altura do diagnóstico em pacientes com DM2. Para pacientes com DM1, o primeiro screening recomendado é para 5 anos após o diagnóstico. Porém, em pacientes com mau controle metabólico, o screening já pode começar no primeiro ano ou quando o paciente entra na puberdade.

Na avaliação da ND, dois exames são fundamentais: a albuminúria e a taxa de depuração de creatinina.

Albuminúria

A primeira evidência clínica de ND é a microalbuminúria e, portanto, o primeiro passo no screening para o diagnóstico da ND é a determinação de albumina em uma amostra de urina. O exame de microalbuminúria pode ser feito de várias formas: em urina de 24 horas, em urina de 12 horas (preferencialmente após repouso) ou em amostra isolada de urina, desde que corrigido pela concentração de creatinina urinária. Todas essas formas de medida estão validadas. O indivíduo é classificado como portador de microalbuminúria apenas quando essa se mostra persistente (detectada em 3 amostras em dias distintos).

Já na fase macroalbuminúrica, o exame preferencial para acompanhamento é o de urina de 24 horas. Pode-se utilizar tanto a dosagem de albuminúria como a de proteinúria, esta última de menor custo (de uma forma geral, a albuminúria corresponde a 60 a 70% do valor total de proteinúria). Também pode ser utilizado o exame de proteinúria/creatinina em urina de amostra isolada, que apresenta boa correlação com a proteinúria de 24 horas. O Quadro 1 resume os critérios diagnósticos da ND em relação à albuminúria.

Em indivíduos normais, a excreção de proteínas na urina não é superior a 100 a 150 mg/dia para adultos ou 140 mg/m² para crianças, representando a albumina menos da metade desse valor. A forma mais simples de identificação de proteínas na urina é pelas fitas reagentes (dipstick). Esse exame serve como rastreamento, detectando a albumina em concentrações a partir de 0,2 g/L. O resultado é expresso de forma semiquantitativa (cruzes) e, sempre que positivo, deve ser confirmado subsequentemente por exame quantitativo de albuminúria ou proteinúria. A fita reagente não identifica valores baixos de microalbuminúria e também não detecta outras proteínas que não a albumina (dado importante em doenças tubulares e em doença com paraproteína).

Taxa de depuração de creatinina

A taxa de depuração de creatinina pode ser feita de diversas formas, quer seja por medição em urina de 24 horas, quer seja por fórmulas de estimativa de depuração. A taxa de depuração de creatinina informa não apenas se há perda de função (classificação da DRC da National Kidney Foundation), mas detecta também aqueles indivíduos hiperfiltrantes, portadores de depuração superior a 120 a 130 ml/min/1,73m².

Outros exames complementares

Os outros exames complementares necessários para a avaliação diagnóstica inicial são a urina 1, a eletroforese de proteínas (avaliação de hipoalbuminemia e picos mono ou policlonais), lípides, sorologias para hepatite B e C e HIV e dosagem de complemento, principalmente se houver proteinúria em nível nefrótico. A fundoscopia e a avaliação de lesão micro e macrovascular em outros órgãos-alvo também são essenciais na avaliação inicial. Outros exames poderão ser realizados conforme suspeitas clínicas específicas.

A ultrassonografia renal é obrigatória na avaliação inicial de pacientes diabéticos. Permite o estudo de patologias urológicas (nódulos, alterações vesicais), bem como a identificação de assimetria renal. Na ND, os rins apresentam classicamente tamanho normal ou aumentado, com ecogenicidade normal.

Tratamento

O tratamento da ND está fundamentado em três medidas essenciais: controle da glicemia, controle da pressão arterial e bloqueio farmacológico do sistema reninaangiotensina.

Controle da glicemia

Estudos como o DCCT, realizado em pacientes com DM1, e UKPDS, realizado em pacientes com DM2, mostraram que os pacientes submetidos a controle glicêmico mais rigoroso apresentavam menor incidência de ND microalbuminúrica. O mesmo fato é verificado em relação à prevenção secundária, havendo menor progressão na taxa de albuminúria em pacientes com melhor controle glicêmico. Além disso, o controle da glicemia é um dos fatores preditores de regressão de microalbuminúria já instalada. A Hb glicada é um fator preditor de mortalidade mesmo em população já em diálise. Assim, deve--se almejar o controle rigoroso da glicemia nessa população, por medidas farmacológicas e não farmacológicas (redução de peso, realização de atividade física e orientação nutricional). As metas de controle glicêmico no paciente portador de ND seguem as diretrizes da American Diabetes Association (hemoglobina glicada inferior a 7%, glicemia pré-prandial entre 90 a 130 mg/dL e glicemia pós-prandial entre 160 a 180 mg/dL).

No entanto, pacientes com perda de função renal apresentam risco aumentado de hipoglicemias, tanto em função de alterações no metabolismo de drogas hipoglicemiantes e insulina, como em função de alterações metabólicas ocasionadas pela uremia. O manuseio das drogas hipoglicemiantes é habitual até RFG de aproximadamente 30 mL/ min/1,73m2, quando o risco de hipoglicemias graves aumenta consideravelmente. Nessa situação, é necessário suspender as biguanidas e os inibidores da alfa-glicosidase e ajustar a dose de sulfonilureias, dando-se preferência às drogas de meia-vida mais curta. A insulina é a opção mais segura para pacientes na fase pré-dialítica imediata e em diálise, mas deve ser sempre acompanhada da monitoração de glicemia capilar diária. As tiazolidinedionas e as glinases podem ser utilizadas mesmo em pacientes dialíticos, em doses reduzidas. A introdução de tiazolidinedionas deve ser cuidadosa naqueles pacientes com edema e insuficiência cardíaca, pois a droga é capaz de causar retenção hídrica por mecanismo tubular renal. Análogos de GLP-1 e inibidores da DPP-4 podem ser usados em pacientes com perdas leve a moderada de função renal, mas devem ser evitados em pacientes com perda mais importante da função renal ou em diálise.

Controle da pressão arterial

O controle da pressão arterial constitui também medida terapêutica crucial para a prevenção da ND. Inúmeros estudos já comprovaram que a hipertensão arterial é um dos principais fatores de risco de progressão da DRC, e diversos ensaios clínicos demonstraram que o controle da hipertensão arterial está associado à melhor função renal e redução da albuminúria. A recomendação da National Kidney Foundation é de pressão arterial inferior a 130 x 80 mmHg. Vale notar que, conforme ocorre perda de função renal, há agravamento da pressão arterial, é habitual que esses pacientes necessitem de associação de várias drogas anti-hipertensivas para o controle adequado da pressão.

Bloqueio farmacológico do sistema renina-angiotensina

A terceira medida de impacto clínico no tratamento conservador da DRC proteinúrica e da ND é o uso IECA e BRA. Diversos estudos experimentais e clínicos avaliaram o efeito renoprotetor dessas drogas, que ocorre de forma independente do efeito anti-hipertensivo¹²⁻¹⁵. Esse efeito renoprotetor é atribuído a dois fatores principais: à redução da pressão capilar glomerular (que ocorre em função da ação preferencial dessas drogas sobre a arteríola eferente) e à ação anti-inflamatória atribuída ao bloqueio da angiotensina II, molécula fundamental no processo de sinalização de progressão da DRC.

Os estudos que compararam o efeito de IECA aos BRA mostram resultados semelhantes, podendo-se optar por uma ou outra classe de drogas16. Essas drogas devem ser utilizadas para pacientes com DRC, visando a atingir a dose máxima tolerada. O aumento de dose deve, entretanto, ser gradual, com monitoração periódica do potássio sérico e da função renal. Pacientes que apresentem piora súbita de função renal com a introdução de bloqueadores da angiotensina II devem ser avaliados quanto à nefropatia isquêmica. Muito se discute se o uso dessas drogas pode ser prejudicial nos estágios mais avançados da DRC, principalmente nos estágios 4 e 5. Um estudo em nefropatia crônica não diabética sugere que o bloqueio farmacológico da angiotensina II deve ser mantido mesmo nos estágios avançados, uma vez que está associado à redução no número de casos incidentes de terapia renal substitutiva. É possível, entretanto, que o paciente diabético seja mais suscetível às alterações hemodinâmicas dessas classes de drogas, com risco potencial maior de piora súbita de função renal. Assim, de uma forma geral, o bloqueio farmacológico deve ser mantido em todos os estágios da DRC. Naqueles pacientes que apresentem piora brusca de função renal deve-se considerar a redução ou até a suspensão do bloqueio farmacológico, além de avaliar se há estenose de artéria renal associada.

Diversos estudos clínicos pequenos em ND e não diabética sugeriam que a associação de IECA e BRA seria se-

gura e benéfica, ao menos em termos de redução da proteinúria. Entretanto, a publicação do estudo ONTARGET causou grande polêmica17. Desenhado para avaliar o efeito de bloqueio duplo IECA + BRA em 25 mil pacientes em relação aos grupos em monoterapia com IECA e BRA, o estudo mostrou a ausência de benefício da associação em termos de desfechos cardiovasculares. Além disso, houve aumento significativo de efeitos colaterais, como hipercalemia, síncope e piora da função renal no grupo tratado com IECA + BRA. Os pacientes no grupo tratado da associação apresentavam clearance de creatinina significativamente menor ao final do estudo do que aqueles tratados com monoterapia de IECA ou BRA, além de apresentarem risco maior de diálise por injúria renal aguda (definida no estudo com injúria renal que apresentava reversão até 3 meses após a instalação de diálise). Nesse estudo, os pacientes recrutados apresentavam função renal preservada, com percentual baixo de microalbuminúricos.

Apesar de não haver estudo semelhante em pacientes com DRC, tornou-se temeroso o uso de bloqueio duplo em pacientes com DRC avançada (estágios 3 e 4). Outras vias de escape do SRAA vêm sendo estudadas, como o escape de renina e aldosterona. Estudos clínicos pequenos sugerem haver beneficio no uso associado de IECA ou BRA com espironolactona ou drogas inibidoras de renina (alisquireno). Recentemente, estudo avaliando o efeito da associação de BRA + alisquireno em pacientes portadores de ND foi interrompido por eventos adversos no grupo com tratamento duplo. Até que surjam estudos mais esclarecedores, trazendo marcadores clínicos e laboratoriais capazes de identificar candidatos ao bloqueio mais intenso de angiotensina II, a administração sistemática de bloqueio duplo IECA + BRA deve ser evitada.

Restrição dietética

Além das medidas dietéticas recomendadas para pacientes portadores de DM, é importante que os que apresentam DRC estágios 1 a 4 sejam orientados a restringir a ingestão de proteína na ordem de 0,8 g/kg/dia, medida específica para o retardo da progressão da DRC. Embora alguns dados sugiram que a restrição dietética ainda maior de proteína possa ser benéfica em termos de progressão da ND, essa intervenção deve ser cuidadosa, levando-se em consideração as necessidades nutricionais individuais¹⁸.

Outro aspecto importante é o controle da obesidade que tem associação direta com o desenvolvimento de DM2. A obesidade tem assumido proporções epidêmicas em vários países no mundo, inclusive o Brasil. Nos pacientes com obesidade clinicamente grave ou mórbida, com IMC ≥ 40 kg/m² ou ≥ 35 kg/m² com comorbidades graves, nos quais tenha havido falha dos tratamentos clínicos, a cirurgia bariátrica (*bypass* gástrico com Y-de-Roux) representa uma opção terapêutica. Um recente estudo randomizado mostrou que a cirurgia bariátrica em pacientes diabéticos tipo 2 resultou em melhor con-

trole glicêmico em comparação com o grupo que recebeu tratamento sem cirurgia 19. Existem evidências iniciais de que a cirurgia bariátrica bem-sucedida promove redução da albuminúria em pacientes com ND.

Tratamento da dislipidemia

A dislipidemia é um importante fator de risco para o desenvolvimento e a progressão da ND. O estudo da Organização Mundial da Saúde The WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes mostrou que, em pacientes diabéticos tipo 2 com microalbuminúria e doença vascular, houve associação entre os níveis elevados de triglicérides séricos com aumento do risco de progressão para insuficiência renal, independente da pressão arterial e da proteinúria20. Embora estudos experimentais tenham demonstrado que o controle da dislipidemia impacta positivamente na progressão da ND experimental, os resultados de intervenção em pacientes diabéticos têm sido menos convincentes. O estudo inglês Heart Protection Study, que analisou 5.963 pacientes diabéticos, demonstrou que a sinvastatina reduziu significativamente a queda da TFG²¹.

Em 2007-2008, a National Kidney Foundation e a American Diabetes Association recomendaram para pacientes diabéticos com DRC níveis-alvo de LDL colesterol < 100 mg/dL. Para a prevenção secundária de pacientes com doença cardiovascular, foi recomendado o tratamento com estatinas, independentemente dos níveis de colesterol e triglicérides, sendo sugeridos como alvo LDL < 70 mg/dL.

Em pacientes diabéticos em estágios não avançados da DRC (estágios 1 a 3, com TFG > 30 mL/min/1,73m²), o efeito das estatinas sobre a doença cardiovascular foi benéfico para desfechos cardiovasculares, mesmo quando a doença coronariana não era evidente e mesmo na ausência de níveis elevados de colesterol^{21,22}.

Em pacientes diabéticos em hemodiálise, o Estudo 4D (Deutsche Diabetes Dialyse Studie) foi o primeiro ensaio clínico randomizado a investigar o efeito de atorvastatina versus placebo em 1.255 pacientes com DM2 em hemodiálise. Os resultados mostraram que o tratamento com atorvastatina não reduziu o risco de morbimortalidade por doença cardiovascular23. Nesse importante estudo, o risco de todos os eventos cardíacos foi significativamente reduzido, mas o risco de acidente vascular encefálico fatal aumentou. Outro estudo clínico que analisou o efeito de estatinas em 2.776 pacientes em hemodiálise (19% diabéticos) foi o estudo AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiolovascular Events). Os resultados mostraram que o tratamento com rosuvastatina não teve nenhum efeito sobre a morbidade e mortalidade por doença cardiovascular24. Em resumo, para pacientes diabéticos em diálise, não há evidência de que a terapia de redução de lípides com estatinas seja benéfica, mas a eficácia em subgrupos particulares merece investigação mais profunda.

Tratamento da anemia

A anemia é uma complicação frequente da ND, encontrada não apenas nos estágios avançados da DRC. Em qualquer nível de TFG, a anemia em pacientes diabéticos é mais frequente e grave comparada com pacientes não diabéticos. Uma das principais causas da anemia é a resposta inadequada da eritropoietina. Outros fatores são a deficiência de ferro e fatores iatrogênicos, como o uso de IECA.

Em pacientes diabéticos, a anemia mostrou ser um importante fator de risco para doença cardiovascular nos pacientes com TFG de 15 a 60 ml/min/1,73m²⁽²⁵⁾. O estudo ACORD mostrou que a normalização do nível de hemoglobina em pacientes diabéticos preveniu a piora da hipertrofia ventricular e melhorou a qualidade de vida. Como a maioria das complicações tardias do DM (retinopatia, neuropatia, doença cardiovascular, doença vascular periférica) piora com a anemia, deve ser instituída a sua correção com tratamento com eritropoietina recombinante humana.

Em pacientes em diálise, a anemia também tem sido associada com insuficiência cardíaca e mortalidade. No entanto, o tratamento incisivo da anemia, com normalização dos níveis de hematócrito-hemoglobina, aumentou o risco cardiovascular.

Dois grandes estudos em pacientes com DRC avançada, o CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency), que incluiu 1.432 pacientes (49% diabéticos), com TFG entre 15 e 50 mL/min/1,73m², e o CREATE (Cardiovascular Risk Reduction by early Anemia Treatment with Epoetin Beta), que incluiu 603 pacientes (21% diabéticos), com TFG entre 15 e 30 mL/ min/1,73m2, tiveram como alvo níveis de hemoglobina de 13 a 13,5 e 13 a 15 g/dL, respectivamente26,27. Ambos os estudos não mostraram redução dos eventos cardiovasculares, com pior evolução nos grupos com hemoglobina mais alta. Em concordância com esses achados, outros estudos demonstraram aumento da mortalidade e da incidência de infarto agudo do miocárdio não fatal quando nas tentativas de alcançar um nível alvo mais alto de hemoglobina, que acabaram levando à interrupção destes estudos28.

Recentemente, o estudo clínico TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy study), que incluiu 2.012 pacientes diabéticos tipo 2 com DRC, com TFG entre 20 a 60 mL/min/1,73m² e nível de hemoglobina < 11 g/dL, mostrou que o tratamento com eritropoietina, tendo como nível alvo de hemoglobina 13 g/dL, não reduziu evento cardiovascular nem melhora da mortalidade. Como agravante, o risco de acidente vascular encefálico fatal e não fatal duplicou²9.

Em resumo, para evitar o risco de doença cardiovascular, tanto pelo estado de anemia grave como também pela normalização dos níveis de hemoglobina com o uso de eritropoietina, um nível de hemoglobina alvo entre 11 a 12 g/dL parece ser o mais prudente em pacientes diabéticos com DRC avançada ou já em diálise.

Tratamento do distúrbio mineral ósseo

As recomendações para os níveis de cálcio e fosfato para pacientes com DRC, independentemente da doença de base, são válidas também para pacientes diabéticos. De forma semelhante, os níveis de PTH acima do normal em pacientes diabéticos com DRC devem ser corrigidos conforme recomendações gerais.

A única análise realizada especificamente para o metabolismo ósseo de cálcio e fosfato em pacientes com ND foi uma análise post hoc de pacientes incluídos no estudo VITAL de fase 2, que explorou os efeitos do paricalcitol na redução de albuminúria em pacientes com DM2³⁰. O paricalcitol reduziu significativamente a fosfatase alcalina específica do osso, o que pode ser benéfico para reduzir a calcificação vascular³¹.

Outros tratamentos

Apesar de muitos estudos, outras medidas renoprotetoras específicas não estão disponíveis no momento. Inúmeras drogas anti-inflamatórias, antioxidantes e inibidoras das vias do poliol já foram testadas, sem beneficio comprovado. Drogas como o bardoxolone, cujos estudos clínicos inicias mostraram efeitos antiproteinúricos e renoprotetores significantes, não avançaram devido aos graves efeitos colaterais observados. Entre as novas perspectivas, ainda em fases iniciais de estudos clínicos, estão: antagonista do receptor de endotelina, antagonista seletivo do receptor de mineralocorticoide não esteroidal, inibidores da SGLT2, entre outros.

Terapia substitutiva renal

Nos estágios avançados da DRC estágio V na ND, está indicada a terapia renal substitutiva, que inclui a diálise (hemodiálise ou diálise peritoneal) e o transplante (isolado de rim ou simultâneo de rim-pâncreas).

Os pacientes diabéticos em programa de diálise apresentam pior evolução clínica que os não diabéticos. A hemodiálise constitui um risco significativo de morbidade e mortalidade para pacientes diabéticos em hemodiálise, e o transplante renal promove melhora significativa da sobrevida. O risco relativo de óbito é maior em pacientes diabéticos que permanecem em diálise do que naqueles submetidos a transplante.

Por outro lado, os resultados do transplante renal em pacientes diabéticos são inferiores quando comparados a pacientes não diabéticos. Os diabéticos apresentam elevado risco cardiovascular. Esse elevado risco se traduz no paciente transplantado em menor sobrevida em relação aos pacientes não diabéticos, com maior mortalidade por causas cardíacas, e também por causas infecciosas e mortes sem causa atribuída.

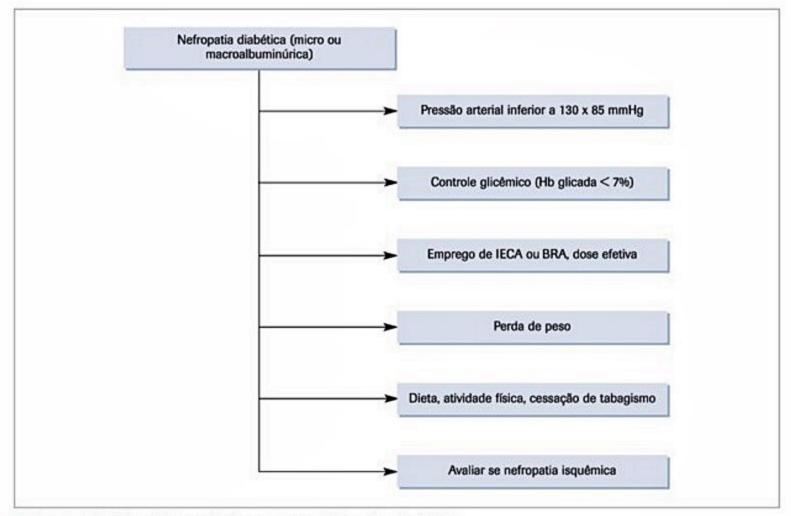


Figura 2. Principais medidas terapêuticas para prevenção da nefropatia diabética.

Com relação ao tipo de doador para transplante, para pacientes DM1 os estudos baseados na análise da sobrevida do paciente e do enxerto, assim como na qualidade de vida, demonstraram que o transplante de rim isolado com doador vivo oferece melhores resultados do que o transplante renal com doador falecido. Pacientes com DM2 transplantados com rim de doadores vivos apresentam boas taxas de sobrevida do paciente. No entanto, pacientes com DM2 que receberam rins de doadores falecidos apresentam resultados de sobrevida do paciente significativamente inferiores em comparação com o grupo que recebeu de doador vivo. O transplante renal realizado de forma preemptiva apresenta melhores resultados na sobrevida do paciente, tanto em diabéticos do tipo 1 como no tipo 2.

O transplante simultâneo de rim-pâncreas está indicado para pacientes com DM1 com insuficiência renal crônica terminal (em diálise ou em fase pré-diálise com TFG < 20 mL/min/1,73m²). Nessa situação, o paciente já tem indicação de transplante de rim, e opta-se por realizar, simultaneamente, os dois transplantes (rim e pâncreas) provenientes do mesmo doador falecido. Cerca de 7a 8% dos transplantes de rim-pâncreas são realizados em pacientes com DM2. Não existe consenso sobre as indicações específicas para essa modalidade de transplante. O transplante de rim-pâncreas está absolutamente bem indicado para pacientes com DM1 que não tenham doador vivo disponível para realizar o transplante de rim isolado e que seriam inscritos para transplante de rim com doador falecido. A dúvida existe quando o paciente diabético tipo 1 tem a possibilidade de realizar o transplante renal isolado com doador vivo, pois os resultados da sobrevida do enxerto e do paciente no transplante de rim-pâncreas e no transplante de rim isolado com doador vivo são semelhantes. Nessa situação, pode ser considerada a opção de transplante de rim isolado, visando realizar um procedimento mais simples, com a vantagem de tirar o paciente diabético da diálise o mais precocemente possível. Por outro lado, a presença de complicações secundárias do DM possivelmente beneficiadas pelo transplante de pâncreas e a opção de preferir realizar o transplante dos dois órgãos simultaneamente em vez de deixar o transplante de pâncreas para um segundo tempo (considerando que os resultados do transplante de pâncreas pós-rim ainda são inferiores aos do transplante de pâncreas) reforçam a indicação do transplante com-

Em resumo, a análise da sobrevida tardia do paciente revela a superioridade do transplante de rim isolado com doador vivo e do transplante simultâneo de rimpâncreas sobre o transplante de rim isolado com doador falecido. Para pacientes com DM1, os resultados do transplante de rim isolado com doador vivo são comparáveis com os de transplante simultâneo de rim-pâncreas, estando este último particularmente indicado nos casos com complicações progressivas do DM e nos casos que não haja doador vivo disponível³².

Considerações finais

A ND é uma importante causa de nefropatia crônica no mundo, com prevalência crescente. O diagnóstico deve ser precoce, pela monitoração da taxa de depuração de creatinina e a avaliação de albuminúria. O paciente portador de ND deve ser sempre avaliado quanto a outras complicações micro e macrovasculares. O tratamento baseia-se em três medidas renoprotetoras essenciais: controle rigoroso da pressão arterial, controle rigoroso da glicemia e o emprego de drogas inibidoras de angiotensina II.

Referências bibliográficas

- Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo SBN 2013. Disponível em: www.censo-sbn.org.br [Acessado em: 13 mar 2015].
- Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, et al. Predictors of the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type I diabetes: inception cohort study. BMJ. 2004;328:1105-8.
- Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Kidney Int. 2003;63:225-32.
- Dwyer JP, Lewis JB. Nonproteinuric diabetic nephropathy: when diabetics don't read the textbook. Med Clin North Am. 2013;97(1):53-8.
- Thomas MC, Macisaac RJ, Jerums G, Weekes A, Moran J, Shaw JE, Atkins RC. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment co-existing with NIDDM [NEFRON]). Diabetes Care. 2009;32(8):1497-502.
- Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, et al.; Renal Pathology Society. Pathologic classification of diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2010;21(4):556-63.
- Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Prevention
 of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. J Clin Invest. 1986;77:1925-30.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes. 2005;54(6):1615-25.
- Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circ Res. 2010;107(9):1058-70.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. 2004;351:1296-305.
- Anayekar NS, Mcmurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. N Engl J Med. 2004;351:1285-95.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med, 1993;329:1456-
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al.; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001;345:851-60.
- Parving HH, Lehnert H, Mortensen JB, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001;345:870-8.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al.; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2001;345:861-9.
- ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008;358:1547-59.
- Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al.;
 ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both,
 in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised,
 double-blind, controlled trial. Lancet. 2008;372:547-53.
- Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal failure. N Engl J Med. 1994;330:877-84.
- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al.; STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. N Engl J Med. 2014;370(21):2002-13.
- Colhoun HM, Lee ET, Bennett PH, Lu M, Keen H, Wang SL, et al. Risk factors for renal failure: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabetologia. 2001;44(Suppl 2):S46-53.

- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleigh P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2003;361(9374):2005-16.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al.; CARDS Investigators. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Am J Kidney Dis. 2009;54(5):810-9.
- Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2009;360(14):1395-407.
- Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al.; AURORA Study Group. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2005;353(3):238-48.
- Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, Griffith J, Pettitt D, Salem DN, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2005;16(11):3403-10.
- Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med. 2006;355(20):2085-98.
- Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med. 2009;361(21):2019-32.

- Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al.;
 CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med. 2006;355(20):2071-84.
- Besarab A, Goodkin DA, Nissenson AR; Normal Hematocrit Cardiac Trial Authors. The normal hematocrit study – follow-up. N Engl J Med. 2008;358(4):433-4.
- de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. Lancet. 2010;376(9752):1543-51.
- Coyne DW, Andress DL, Amdahl MJ, Ritz E, de Zeeuw D. Effects of paricalcitol
 on calcium and phosphate metabolism and markers of bone health in patients
 with diabetic nephropathy: results of the VITAL study. Nephrol Dial Transplant.
 2013;28(9):2260-8.
- Noronha IL, Gonzalez AM, Meirelles Jr RF, editores. Manual de transplante pâncreas. São Paulo: Segmento Farma, 2010.

Site recomendado

http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_commentaries.cfm#guidelines

9

g Doenças Císticas Renais

Bruno Eduardo Pedroso Balbo Luiz Fernando Onuchic

SUMÁRIO

Introdução, 640

Doença renal policística autossômica dominante, 640

Genética, 641

Patogénese, 641

Manifestações clínicas, 642

Manifestações clínicas extrarrenais, 645

Diagnóstico, 645

Perspectivas de tratamento específico na DRPAD, 648

Cisto renal simples, cisto complexo e doença renal cística

Doença renal policística autossômica recessiva, 648

Doenças renais intersticiais genéticas, 650

Rim displásico multicístico, 651

Rim espôngio-medular, 651

Complexo esclerose tuberosa, 651

Síndrome de Von Hippel-Lindau, 652

Considerações finais, 652

Referências bibliográficas, 653

Introdução

As doenças císticas renais compreendem um grupo heterogêneo de enfermidades caracterizadas pela presença uni ou bilateral de cistos nos rins. Entre as doenças renais císticas hereditárias, a de maior prevalência é a doença renal policística autossômica dominante (DRPAD). Este capítulo tem como objetivo abordar as doenças císticas renais mais prevalentes (Quadro 1), discutindo suas bases patogenéticas e principais manifestações clínicas, associando-as às estratégias diagnósticas e terapêuticas atualmente disponíveis.

Doença renal policística autossômica dominante

A DRPAD consiste na doença renal monogênica mais comum, com prevalência de 1:400 a 1:1.000 na população geral. Essa doença se caracteriza clinicamente pelo desenvolvimento progressivo de cistos em ambos os rins, resultando em distorção da arquitetura do órgão e com-

Quadro 1. Principais doenças renais císticas

Classificação das doenças renais císticas

Doenças renals policísticas

- Doença renal policística autossômica dominante
- Doença renal policística autossômica recessiva

Doenças císticas da medula renal

- Doença renal intersticial autossómica dominante
- Nefronoftises
- Rim espongiomedular

Doença glomerulocística

Cisto simples

Doença renal cística adquirida

Rim displásico multicístico

Doença renal cística unilateral

Rim pluricístico de síndromes com malformações múltiplas

Outras doenças com acometimento renal e com fenótipo cístico

- Complexo esclerose tuberosa
- Doença de Von Hippel-Lindau
- Síndrome de Bardet-Biedl
- Cistos multiloculares solitários
- Cistos pielocaliciais
- Linfangiomatose renal

prometimento gradual da função renal¹. É importante atentar, contudo, que a potencialidade de desenvolvimento de manifestações extrarrenais, envolvendo classicamente o figado e o sistema cardiovascular, fazem da DRPAD uma moléstia sistêmica.

A DRPAD constitui a quarta causa mais comum de doença renal crônica terminal (DRCT), sendo suplanta-da apenas por hipertensão, diabete e glomerulonefrites. Em casuística norte-americana, foi responsável por 4,4% dos pacientes em terapia de substituição renal (TSR), percentual que se mostra ainda maior em outras populações.

Genética

A DRPAD é decorrente de mutação em um de dois genes: PKD1 (Polycystic Kidney Disease 1), mapeado à região cromossômica 16p13.3, ou PKD2 (Polycystic Kidney Disease 2), localizado em 4q21. A doença, portanto, é geneticamente heterogênea. As mutações em PKD1 respondem por 80 a 85% dos casos, forma definida como DR-PAD tipo 1 (DRPAD1), enquanto 15 a 20% dos pacientes apresentam mutações no gene PKD2, forma denominada DRPAD tipo 2 (DRPAD2)².

PKD1 inclui 46 éxons distribuídos em um segmento genômico de cerca de 52 kb, dando origem a um RNA mensageiro de ~14,2 kb. Esse gene codifica policistina-1 (PC1), uma glicoproteína integral de membrana de 4.303 aminoácidos. PKD2, por sua vez, compreende 15 éxons distribuídos ao longo de um segmento genômico de ~68 Kb, resultando em transcrito de ~5,4 kb que codifica policistina-2 (PC2), proteína de 968 aminoácidos com atividade de canal de cátions não seletivo, permeável a cálcio³.

A DRPAD apresenta penetrância virtualmente completa e probabilidade de transmissão a cada filho de 50%. Pacientes com história familiar comprovadamente negativa representam cerca de 5% dos casos, condição em que a doença decorre de uma mutação de novo, mais tipicamente em um dos gametas ou no ovo fecundado.

Embora os fenótipos de ambas as formas de DRPAD sejam sobrepostos, a DRPAD1 apresenta maior gravidade em relação à DRPAD2, com evolução mais precoce para DRCT, aparentemente pelo desenvolvimento de um maior número de cistos. Contudo, a grande variabilidade intra e interfamiliar observada sugere que fatores genéticos individuais e ambientais também possam contribuir para a progressão da doença. O tipo de mutação também se constitui em um determinante da gravidade da doença. Mutações em PKD1 associadas a truncamento de PC1 resultam em maior comprometimento clínico que mutações não associadas a truncamento.

Os cistos se formam como dilatações focais na DR-PAD e se originam principalmente de túbulos e dutos coletores. Ao alcançar 2 a 3 mm de diâmetro, eles tendem a se desconectar do segmento de origem, resultando em estruturas recobertas por epitélio secretor, o que contribui diretamente para seu crescimento.

O modelo mais aceito para explicar a cistogênese focal na DRPAD é o de "dois eventos". Esse modelo baseiase no fato de que todas as células tubulares de um paciente com DRPAD apresentam uma mutação germinativa, definida como "primeiro evento". O "segundo evento", por sua vez, é representado por uma mutação somática na cópia previamente normal do gene de uma dada célula. A inativação ou intenso comprometimento funcional de ambos os alelos, por sua vez, resulta em comprometimento de função do complexo policistínico, determinando expansão clonal da célula afetada e mudança de seu fenótipo, traduzida em defeitos de polaridade celular, alteração de adesão célula-célula e célula-matriz, elevadas taxas de proliferação e apoptose, conversão da função reabsortiva para secretora e desdiferenciação. Nesse contexto, apesar de a DRPAD apresentar herança dominante, no nível celular e molecular o mecanismo de cistogênese obedece a um padrão recessivo. Tal modelo se aplica a ambas as formas genéticas da doença, DRPAD1 e DRPAD2, assim como para cistos renais e hepáticos.

Nos últimos anos, estudos em animais geneticamente modificados permitiram um maior refinamento do modelo de "dois eventos". A inativação de ambos os alelos *PKD1* durante o desenvolvimento renal resultou em um fenótipo cístico maciço e rápido, o que não foi observado no rim maduro. Esses achados sugerem que o desenvolvimento cístico acelerado requeira um "terceiro evento" no rim maduro. Grupos independentes reportaram que o insulto isquemia/reperfusão pode se comportar como tal evento. Acredita-se, nesse caso, que a rápida cistogênese seja deflagrada pela reativação de programas de desenvolvimento renal ou pelo aumento da proliferação celular³.

Patogênese

A policistina-1 constitui-se em uma molécula grande e multifuncional. Sua estrutura é formada por uma porção aminoterminal extracelular com mais de 3.000 aminoácidos, 11 domínios transmembrânicos (TM) e uma extremidade carboxiterminal intracelular curta⁷. Várias evidências sugerem que atue como um receptor de membrana, capaz de regular a atividade da PC2, além de funcionar como uma molécula de adesão, modulando interações célula-célula e célula-matriz. Admite-se que PC1 possa atuar biologicamente tanto por meio de sua forma molecular completa não clivada como através de uma forma clivada, gerada por cis-autoproteólise no domínio GPS (sítio proteolítico acoplado ao receptor de proteína G), localizado em sua porção extracelular.

O complexo PC1/PC2 se expressa na superfície dos cílios apicais primários de células tubulares e ductais renais8. Esse complexo funciona aparentemente como um sensor a estímulos mecânicos ou químicos, particularmente ao fluxo de fluido intratubular, promovendo influxo de Ca++ através de PC2. Tal influxo mediaria a liberação desse cátion a partir de estoques intracelulares, aumentando substancialmente seus níveis intracitosólicos e regulando proliferação e diferenciação celular, expressão gênica e apoptose. Células DRPAD apresentam, portanto, homeostase defeituosa do Ca++ intracelular, uma anormalidade associada ao estímulo da via MEK/ ERK (Mitogen-Activated Protein Kinase and Extracellular Signal-Regulated Kinase). Esse defeito é aparentemente responsável pela resposta proliferativa anormal ao monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) observada nessas células. Além disso, níveis reduzidos de Ca++ citosólico favorecem a elevação intracelular de AMPc. As alterações da homeostase intracelular do Ca++, por sua vez, parecem também contribuir para o desenvolvimento do fenótipo cardíaco associado à DRPAD. É interessante notar que a prevalência de miocardiopatia dilatada idiopática é aumentada na DRPAD, particularmente em pacientes com DRPAD2.

A secreção transepitelial de fluido consiste em um dos mecanismos envolvidos no processo de crescimento cístico, contribuindo para a progressão da doença. Admite-se que o movimento de Cl⁻ ocorra através de cotransportadores Na⁺/K⁺/2Cl⁻ localizados na membrana basolateral das células de revestimento cístico, em resposta ao gradiente criado pela Na⁺/K⁺/ATPase basolateral. Uma vez no meio intracelular, o Cl⁻ é secretado através de canais CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) presentes na membrana luminal, concluindo o processo de secreção de Cl⁻, que se acompanha do movimento de água no mesmo sentido. Nesse processo, K⁺ parece ser reciclado por canais KCa3.1 basolaterais⁷.

A via mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) encontra-se inapropriadamente ativada no rim da DRPAD⁷. A inibição dessa via em diferentes modelos animais ortólogos e não ortólogos à DRPAD acompanhou-se de efeito benéfico sobre o fenótipo cístico, apoiando os estudos clínicos que se seguiram empregando inibidores de mTOR em pacientes com essa desordem. Vale mencionar que a sinalização JAK-STAT (Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription), associada à ativação de interleucinas (IL), também se encontra alterada no rim da DRPAD.

A patogênese da DRPAD parece também compreender alterações no metabolismo de glicose. Células DR-PAD, de fato, utilizam preferencialmente a glicólise anaeróbica em seu metabolismo energético, enquanto a inibição dessa via melhorou o fenótipo cístico em modelos animais ortólogos à doença humana. Vale notar, ainda, que a presença de uma rede profusa de neovascularização capilar na parede dos cistos e um padrão de ativação gênica compatível com angiogênese ativa apoiam a participação desses processos na patogênese da DRPAD.

Defeitos em proteínas envolvidas na função ou manutenção do cílio apical primário (CAP) têm sido relacionados a cistogênese renal e a diversas anormalidades de desenvolvimento. Tais achados ampararam uma "teoria unificadora da cistogênese", apoiando a denominação "ciliopatias" para um amplo espectro de doenças císticas renais, entre as quais DRPAD, doença renal policística autossômica recessiva (DRPAR) e as nefronoftises.

Manifestações clínicas

Embora a DRPAD possa se manifestar em todas as faixas etárias, sua expressão clínica ocorre tipicamente na idade adulta. As alterações que mais frequentemente levam o paciente a procurar auxílio médico são perda de função renal, hipertensão arterial, dor lombar, hematúria macroscópica e nefrolitíase². Muitos pacientes assintomáticos, no entanto, procuram atenção médica simplesmente pela história familiar da doença, o que frequentemente se segue de abordagem diagnóstica présintomática. Por fim, pacientes assintomáticos com diagnóstico incidental da doença por exame de imagem ra-

diológico constituem apresentação relativamente comum na prática clínica.

A manifestação típica na idade adulta caracteriza-se pela perda inicialmente lenta, mas progressiva, da função renal, frequentemente precedida de uma fase de hiperfiltração glomerular. O surgimento de hipertensão arterial, por sua vez, antecede uma redução significativa da taxa de filtração glomerular em mais da metade dos pacientes. A evolução para DRCT ocorre em média 20 anos mais cedo na DRPAD1 que na DRPAD2 (54,3 anos versus 74 anos). Vale notar que a presença de ao menos um membro da família afetado que tenha evoluído para DRCT com 55 anos ou menos sugere fortemente o diagnóstico de DRPAD1, enquanto a presença de pelo menos um membro afetado com função renal suficiente ou que tenha desenvolvido DRCT com 70 anos ou mais é muito sugestiva de DRPAD2.

Na maior parte dos casos, a função renal permanece estável até fases razoavelmente tardias da doença, quando os rins já se encontram significativamente aumentados. Alguns fatores, no entanto, associam-se à progressão mais rápida e precoce do acometimento renal, incluindo sexo masculino, raça negra, hipertensão arterial sistêmica (HAS) antes dos 35 anos, hematúria macroscópica antes dos 30 anos, múltiplas infecções de trato urinário no sexo masculino, dislipidemia, proteinúria e tabagismo⁹.

Na busca de um marcador substituto para progressão da doença renal, destacam-se os estudos realizados pelo CRISP (Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease) (Figura 1). Esse consórcio demonstrou, por meio de ressonância magnética (RM), que o volume renal total (VRT) e o volume cístico renal apresentam correlação inversa à taxa de filtração glomerular (TFG). Além disso, mostrou-se que a variação percentual do VRT correlaciona-se com a progressão da doença renal. A partir desses resultados, a variação do VRT passou a ser empregada para avaliar a efetividade de intervenções potencialmente terapêuticas em estudos clí-

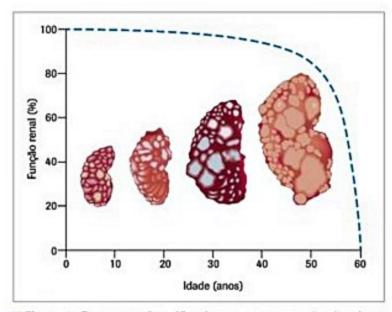


Figura 1. Representação gráfica do aumento progressivo do volume renal total na DRPAD ao longo do tempo e sua relação com a diminuição da função renal.

Fonte: Adaptada de Torres et al.1

nicos¹⁰. Vale notar que, em pacientes com mais de 30 anos, VRT superior a 1.500 mL e função renal basal relativamente preservada, a velocidade de declínio anual da TFG foi de 5,04 ± 5,86 mL/min. Além da perda progressiva de função renal, outras manifestações renais funcionais incluem redução da capacidade de concentração urinária e de excreção de amônia, alterações que podem ocorrer precocemente.

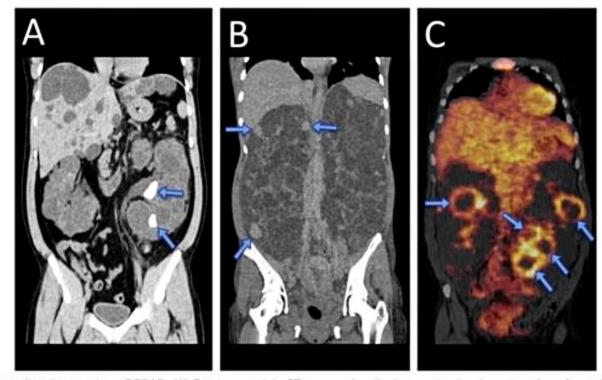
A dor de evolução crônica, em flanco ou abdominal, reflete o aumento de volume renal, hepático ou mesmo compressão de tecidos adjacentes, constituindo-se um sintoma de difícil tratamento. Quando de origem renal, constitui complicação tardia na evolução da DRPAD, decorrendo geralmente do estiramento da cápsula e/ou de tração do pedículo renal. Quando refratária, requer abordagem invasiva, tal como aspiração de cisto(s) seguida de esclerose ou fenestração deles, geralmente por via video-laparoscópica. Nefrectomia, denervação renal ou embolização renal são procedimentos também potencialmente aplicáveis ao tratamento da dor crônica¹¹.

A dor aguda na DRPAD apresenta etiologia distinta da dor crônica, podendo decorrer de cólica ureteral, sangramento intracístico, infecção em cisto ou mesmo se associar a causas não diretamente vinculadas à doença¹². O sangramento intracístico pode ocorrer com ou sem hematúria, a depender da ruptura se estender ou não ao sistema coletor (Figura 2). O desenvolvimento de hematúria microscópica é comum na doença, porém diagnósticos alternativos como nefrolitíase devem ser considerados. A hematúria macroscópica pode se associar a lesão cística espontânea, trauma abdominal, nefrolitíase, infecção, neoplasia ou outras patologias. O tratamento da hematúria macroscópica idiopática ou associada a trauma inclui repouso, analgesia, suspensão provisória de inibi-

dores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (BRA) e, quando não contraindicado por insuficiência renal, hidratação. A opção de nefrectomia é reservada para os casos de sangramento incontrolável por medidas clínicas e não abordáveis ou sem resposta a embolização renal seletiva.

A nefrolitíase tem prevalência elevada na DRPAD, acometendo até 36% dos pacientes, e se associa frequentemente com infecções do trato urinário (Figura 2). A tomografia computadorizada com cortes finos e sem contraste constitui o exame de escolha para seu diagnóstico^{12,13}. Entre os fatores metabólicos, observam-se maior prevalência de hiperoxalúria e menor de hipercalciúria. Hipocitratúria também é um fator da maior prevalência, porém não difere entre pacientes litiásicos com e sem DRPAD. O tratamento clínico da nefrolitíase ampara-se nos mesmos princípios utilizados para a nefrolitíase em geral. Quando apropriadamente indicadas, a litotripsia extracorpórea, a ureteroscopia flexível e a nefrolitotomia percutânea não parecem estar associadas a um maior índice de complicações que em pacientes sem DRPAD.

Infecções do trato urinário também são relativamente frequentes na DRPAD¹⁴. Cistos renais infectados podem resultar em manifestações clínicas graves (Figura 2). Essas infecções têm como principal agente etiológico bactérias Gram-negativas, particularmente Escherichia coli, e ocorrem na grande maioria dos casos por via ascendente, embora menos frequentemente por via hematogênica. Cistos hepáticos também podem se infectar, associando-se a uma maior gravidade clínica potencial. Critérios diagnósticos atualmente recomendados consideram infecção em cisto "confirmada" quando o aspirado do cisto suspeito apresenta microrganismos ou debris de neu-



■ Figura 2. Complicações renais na DRPAD. (A) Corte coronal de CT mostrando cálculos renais não obstrutivos (setas) em rim esquerdo. (B) Corte coronal de CT revelando cistos hiperdensos em rim direito (setas), compatíveis com hemorragia cística recente; (C) PET-CT demonstrando infecção em diversos cistos renais bilateralmente (setas), por meio da captação de ¹ºFDG.

trófilos ou, no contexto de nefrectomia ou autópsia, a infecção é confirmada por anatomopatologia. Considera-se infecção "provável" a presença de febre por pelo menos 3 dias, dor abdominal (em topografia de rim ou figado) e aumento dos níveis de proteína C-reativa (> 50 mg/L), associados à exclusão de sangramento cístico e de outras doenças que resultem em febre e dor abdominal. A maioria dos pacientes apresenta resposta ao tratamento com antibióticos, não necessitando de intervenções cirúrgicas. Na suspeita de infecção em cisto, recomenda-se o início imediato de antibioticoterapia após coletas de urocultura e hemocultura. O antibiótico a ser utilizado deve ter efeito bactericida contra as bactérias Gram-negativas de trato urinário e ser lipofílico, de modo a penetrar e acumular adequadamente no cisto. As quinolonas constituem-se nos fármacos de escolha, classicamente o ciprofloxacino, seguidas de sulfametoxazol-trimetoprim. Cloranfenicol, um antibiótico que também compartilha as características mencionadas, é reservado para casos em que não se possa empregar as primeiras duas escolhas ou que não responderam a tais antibióticos. Os resultados das culturas, por sua vez, norteiam o acompanhamento da antibioticoterapia, mantendo-se a preferência por drogas lipofílicas sempre que possível. Pacientes sépticos à admissão, com suspeita de infecção em cisto hepático e sem resposta clínica à antibioticoterapia, constituem um grupo de maior gravidade potencial. Nessas situações, recomenda-se a associação de antibióticos, geralmente incluindo ciprofloxacino. O exame de imagem de escolha na primeira avaliação é a tomografia computadorizada (TC) de abdome, por ser capaz de excluir diagnósticos diferenciais relevantes, particularmente sangramento intracístico. Todavia, a sensibilidade desse exame para detecção de infecção em cisto, sugerida pelo espessamento da parede cística e/ou borramento perilesional, é limitada (18-25%). Nesse contexto, o uso de Pósitron Emission Tomography/Computed Tomography (PET-CT) com 18 flúor- -deoxiglicose (18FDG) desponta como alternativa aos métodos de imagem convencionais, dada sua sensibilidade de ~95% para detecção e localização do(s) cisto(s) infectado(s). Na falência de outros métodos de imagem, a ressonância magnética (RM) com sequência pesada em difusão também pode ser utilizada em pacientes com alta probabilidade de necessidade de tratamento invasivo, de preferência com contraste, embora sua sensibilidade seja intermediária entre TC e PET-CT. A maioria dos pacientes responde a medidas terapêuticas não invasivas. Pacientes com maior gravidade, contudo, necessitam frequentemente de abordagem invasiva, incluindo drenagem do(s) cisto(s) infectado(s) ou, no caso de pacientes com DRC estágio 5 e sem diurese residual, nefrectomia. A identificação precisa do cisto acometido permite sua drenagem por punção percutânea guiada por imagem, procedimento de escolha nos casos graves que não se encontram no estágio 5 de DRC. Cistos infectados grandes, particularmente com mais de 5 cm de diâmetro, são menos responsivos a tratamento clínico e, portanto, requerem frequentemente abordagem invasiva. O tempo mínimo preconizado para tratamento antibiótico de infecção em cisto(s) é de 4 semanas, podendo se estender dependendo do caso e de seu curso. A eficácia do tratamento, por sua vez, baseia-se no desaparecimento da febre, normalização da proteína C-reativa e em duas ou mais hemoculturas e/ou uroculturas negativas.

A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempenha um papel central na patogênese da hipertensão arterial associada à DRPAD¹⁵. Tal ativação decorre principalmente da expansão cística e
consequente distensão/compressão vascular e formação
de áreas renais focais de baixa perfusão. Outros fatores
contributórios para esse fenótipo incluem a geração endotelial de óxido nítrico reduzida e a ativação do sistema
nervoso simpático. Vale notar que pacientes hipertensos
com DRPAD desenvolvem mais frequentemente hipertrofia ventricular esquerda que hipertensos essenciais e
que mesmo indivíduos normotensos com DRPAD apresentam maior índice de massa de ventrículo esquerdo que
normotensos saudáveis¹⁶.

Até recentemente, a recomendação para pacientes com DRPAD é que a pressão arterial (PA) fosse mantida em níveis inferiores a 130 × 80 mmHg, porém sem evidência suficiente. Nesse cenário, o estudo HALT-PKD (Halt Progression of Polycystic Kidney Disease) foi elaborado com os objetivos de comparar o uso isolado de inibidor da enzima conversora de angiotensina I (IECA) com a associação IECA/bloqueador do receptor de angiotensina II (BRA) no tratamento da HAS na DRPAD; e determinar se o controle rigoroso da pressão arterial resulta em lentificação da progressão da doença, definindo como desfecho primário a variação percentual anual do VRT. A análise clínica foi dividida em dois estudos. No primeiro, Schrier et al. avaliaram pacientes hipertensos ou limítrofes com DRPAD entre 15 e 49 anos com TFG estimada superior a 60 mL/min/1,73m2 SC17 tratados com lisinopril e placebo ou lisinopril associado a telmisartana. Tais pacientes foram distribuídos de forma a atingir diferentes alvos de PA domiciliar: um definido como padrão (120×70 a 130×80 mmHg) e outro como rigoroso (95 × 60 a 110 × 75 mmHg). A associação IECA/BRA não se mostrou mais efetiva que IECA isolado para o desfecho primário. Os pacientes submetidos ao controle "rigoroso" da PA, contudo, apresentaram uma redução de 14,2% no aumento anual do VRT. Esse mesmo grupo apresentou, ainda, menor albuminúria e menor índice de massa do ventrículo esquerdo, embora o declínio da TFG estimada não tenha diferido do grupo padrão. No segundo estudo, Torres et al. avaliaram pacientes entre 18 a 64 anos e com TFG estimada entre 25 e 60 mL/min/1,73 m² SC18, comparando os efeitos do bloqueio isolado do SRAA por lisinopril associado a placebo contra o bloqueio duplo, por meio da associação lisinopril/telmisartana. Nesse caso, o alvo de controle pressórico foi único, de 110 × 70 a 130 × 80 mmHg. O desfecho primário composto, entretanto, definido pelo tempo de morte, de DRCT, ou tempo necessário para diminuição da TFG estimada à metade, não diferiu entre os grupos. Esse achado demonstrou, portanto, que o bloqueio duplo do SRAA não melhorou o desfecho clínico desses pacientes.

Com base nos resultados apresentados, as recomendações atuais compreendem:

- O uso de IECA (ou BRA) como a primeira opção de fármaco anti-hipertensivo na DRPAD.
- A não associação IECA/BRA em pacientes com a doença
- Quando necessário para controle da PA, a associação de IECA (ou BRA) com betabloqueador, se necessário diurético e, se o controle ainda não for suficiente, vasodilatadores.
- A redução da PA a 95 × 60-110 × 75 mmHg por IECA (ou BRA) em pacientes hipertensos ou limítrofes com DRPAD e TFG estimada > 60 mL/min/1,73 m² SC.
- O não controle rigoroso da PA em pacientes com DRPAD e TFG < 60 mL/min/1,73 m² SC.

Embora um estudo retrospectivo tenha revelado carcinoma de células renais (CCR) em cerca de 5% das nefrectomias realizadas nessa população, pacientes com DR-PAD não parecem apresentar uma maior prevalência de tumores renais. Quando presentes na DRPAD, contudo, CCR acometem tipicamente pacientes mais jovens que os afetados por sua forma esporádica, com mediana de idade de 45 anos, e são mais frequentemente bilaterais (25%) e multifocais (29%).

Manifestações clínicas extrarrenais

As manifestações extrarrenais na DRPAD podem decorrer da presença de cistos em outros órgãos ou de anormalidades no tecido conectivo19. Entre elas, o desenvolvimento de cistos hepáticos, decorrente de um remodelamento anormal da placa ductal, é a mais comum. Os cistos hepáticos também aumentam com a idade, mas surgem mais tardiamente que os renais. Um estudo realizado com RM demonstrou a presença de cistos hepáticos em 58% dos pacientes entre 15 e 24 anos, 85% entre 25 e 34 anos, e 94% entre 35 e 46 anos. Embora a prevalência de doença hepática policística na DRPAD seja similar entre os sexos, o figado policístico de grande dimensão geralmente ocorrem em mulheres, particularmente acompanhando história de múltiplas gestações ou o uso de estrógeno. As complicações em cistos hepáticos compreendem hemorragia, infecção e sintomas decorrentes de expansão do órgão. Nesse cenário, elevações de enzimas canaliculares podem ser observadas, contudo a função hepática é classicamente preservada. O desenvolvimento de cistos, por fim, pode também envolver pâncreas, aracnoide, baço, trato seminal e meninge espinhal.

Entre as anormalidades em tecido conectivo, destacam-se os aneurismas vasculares, sendo o intracraniano (AIC) o mais comum. AIC assintomáticos ocorrem em até 8% dos casos de DRPAD, concentrando-se em determinadas famílias. Os estudos atualmente disponíveis não apoiam a indicação para rastreamento de AIC em todos os pacientes com DRPAD¹⁹. As indicações recomendadas incluem pacientes com boa expectativa de vida que apresentem: história familiar de AIC ou de hemorragia subaracnóidea/intracerebral; ruptura prévia de aneurisma; perspectiva de cirurgia de grande porte, sujeita à labilidade pressórica (a maioria dos experts não inclui cirurgia para transplante renal); necessidade de anticoagulação plena prolongada (não considerar anticoagulação intermitente nas sessões de hemodiálise como critério); ocupações de alto risco (p. ex., pilotos de avião); sinais clínicos de alerta, como cefaleia aguda de forte intensidade; e ansiedade mesmo diante das informações apropriadas.

O método de escolha para rastreamento é a angiorressonância magnética de encéfalo (MRA), não havendo necessidade do uso de gadolínio; em sua ausência, angiotomografia pode ser empregada para tal finalidade. O tratamento conservador é geralmente recomendado para AIC menores que 7 mm, embora lesões entre 5 e 7 mm possam ser abordadas de forma invasiva. A decisão sobre realização ou não de procedimentos invasivos, contudo, deve se pautar na avaliação e decisão do neurocirurgião. Na presença de AIC de 7 mm ou mais, a abordagem invasiva é classicamente indicada. Pacientes com AIC em acompanhamento conservador devem ser seguidos anualmente com MRA por 2 a 3 anos e a cada 2 a 5 anos a partir de então se a lesão for estável clínica e radiologicamente. Nos indivíduos com indicação de rastreamento, mas sem AIC, por sua vez, o exame por MRA deve ser realizado a cada 5 anos.

Outras manifestações extrarrenais na DRPAD incluem prolapso de valva mitral e outras alterações valvares, doença diverticular, hérnias abdominais e inguinais, aneurisma de aorta abdominal e torácica, e possivelmente bronquiectasias.

Diagnóstico

Na maior parte dos casos, o diagnóstico de DRPAD é amparado por história familiar positiva e estabelecido por exames de imagem. O diagnóstico de um indivíduo sob risco da doença pode ser estabelecido por USG, TC ou RM renal, detectando-se cistos múltiplos que aumentam em número e tamanho com a idade. Dada sua maior disponibilidade e menor custo, a USG constitui-se no exame mais utilizado para avaliação pré-sintomática, embora a sensibilidade da TC, e especialmente da RM, sejam maiores. É importante mencionar que a TC é o método mais adequado para avaliação de nefrolitíase nessa enfermidade, ao passo que a RM consiste na primeira escolha para a determinação do volume renal.

Exame pré-sintomático de rotina não é aconselhado em indivíduos com menos de 18 anos de idade, particularmente em crianças. Nessa faixa etária, a indicação de exames de imagem de abdome com finalidade diagnóstica e clínica se restringe a pacientes com manifestações potencialmente associadas à doença, como hipertensão arterial, dor abdominal, hematúria ou perda de função renal.

Os critérios diagnósticos aplicados até 2009 pautavam-se em famílias com DRPAD1, o que não era ideal para a prática clínica, uma vez que na grande maioria dos casos o fenótipo não é conhecido. Com o objetivo de determinar o diagnóstico de DRPAD em indivíduos sob risco, independentemente do locus gênico envolvido, Pei et al.20 propuseram novos critérios nesse ano. Esses critérios, válidos para USG e aplicáveis a todo indivíduo sob risco pertencente à família acometida pela doença, estabelecem que a presença uni ou bilateral de três ou mais cistos é suficiente para definir o diagnóstico em indivíduos de 15 a 39 anos; dois ou mais cistos em cada rim são necessários para o diagnóstico em indivíduos entre 40 e 59 anos; e a presença de quatro ou mais cistos em cada rim é suficiente para pessoas com 60 anos ou mais. Também foram definidos critérios de exclusão: a identificação de menos de dois cistos renais em indivíduos sob risco com 40 anos ou mais permite a exclusão do diagnóstico de DRPAD (Tabela 1).

	ultrassonográficos para diagnóstico de DRPAD ótipo familiar conhecido (Pei et al. 2009) ²⁰
Idade	Critérios
Entre 15 e 39 anos	3 ou mais cistos uni ou bilateralmente
Entre 40 e 59 anos	2 ou mais cistos em cada rim
≥ 60 anos	4 ou mais cistos em cada rim
Critérios de exclusão	diagnóstica por ultrassonografia
≥ 40 anos	Menos de 2 cistos
	m ressonância magnética para diagnóstico ntes sem genótipo familiar conhecido
Entre 16 e 40 anos	> 10 de cistos em ambos os rins
Critérios de exclusão	diagnóstica por ressonância magnética
Entre 16 e 40 anos	< 5 cistos em ambos os rins
Fonte: Adaptada de Pei et	al. (2009) ³⁶ e (2014) ²¹ .

Com frequência cada vez maior, pacientes com suspeita de DRPAD procuram avaliação médica com TC ou mesmo RM como exame de imagem inicial. Nesse contexto, o estudo TRISP (Toronto Radiological Imaging Study of Polycystic Kidney Disease) estabeleceu critérios diagnósticos e de exclusão da doença, baseado em RM²¹. Em pacientes entre 16 e 40 anos de idade e história familiar positiva para DRPAD, a presença de 10 ou mais cistos detectáveis por RM virtualmente confirma o diagnóstico. Nessa faixa etária, a presença de menos de cinco cistos exclui DRPAD.

Os testes diagnósticos moleculares são considerados quando o diagnóstico definitivo for necessário e o exame de imagem for duvidoso, ou em indivíduo jovem de família afetada com imagem renal negativa. O diagnóstico molecular pode ser feito por exame de ligação gênica ou exame gênico direto²². O exame de ligação gênica baseia-se na segregação alélica de marcadores genéticos polimórficos altamente informativos, que flanqueiam e se localizam muito próximos aos genes PKD1 e PKD2. Apesar

da alta acurácia, esse teste depende da participação e do estabelecimento diagnóstico preciso em membros da família. Tais dificuldades limitam a viabilidade do exame a menos de 50% delas. O exame gênico direto, por sua vez, baseia-se na detecção de mutações no gene analisado. Esse teste se associa, contudo, a várias dificuldades, incluindo o grande tamanho de PKD1, a presença de duplicação genômica de uma porção considerável desse gene, a elevada heterogeneidade alélica e o número significativo de variantes missense, cuja patogenicidade pode ser difícil de ser comprovada.

Em indivíduos sob risco com menos de 30 a 40 anos (dependendo do *locus* envolvido), uma USG negativa não é capaz de excluir a doença. Nesse cenário, um doador potencial para transplante renal abaixo dessa idade e USG negativa deve ser avaliado preferencialmente por RM, aplicando-se os critérios do estudo TRISP. No entanto, caso o exame permaneça inconclusivo, a realização de teste molecular torna-se imperativa.

O diagnóstico de DRPAD é feito sem dificuldades na maioria dos casos, especialmente em pacientes com cistos renais bilaterais, nefromegalia e história familiar da doença. No adulto, entretanto, diversas doenças genéticas ou adquiridas cursam com cistos renais, devendo ser consideradas no diagnóstico diferencial (Quadro 1).

Perspectivas de tratamento específico na DRPAD

O maior entendimento da patogênese da DRPAD tem permitido a identificação de drogas potencialmente capazes de atenuar sua progressão. Entre os avanços, destacam-se o uso de animais geneticamente modificados e a aplicação da volumetria renal como marcador substituto de progressão da doença renal. Uma vez que o aumento do volume dos rins antecede a diminuição da função renal e que taxas elevadas desse aumento associam-se a reduções mais rápidas da função renal, os estudos clínicos de intervenção têm incluído o VRT como desfecho primário.

Estudos pré-clínicos revelaram que antagonistas do receptor V2 da vasopressina (RV2VP) diminuíram os níveis de AMPc no túbulo distal e nos ductos coletores, segmento no qual o processo de formação cística predomina. O tolvaptan, um antagonista potente e seletivo do RV2VP humano, foi avaliado no estudo clínico TEMPO (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and its Outcomes)²³. Os resultados desse estudo prospectivo indicaram que o uso de tolvaptan foi benéfico na progressão da doença renal em pacientes com DRPAD. O aumento anual de VRT foi menor em pacientes tratados que em indivíduos submetidos a placebo (2,8 versus 5,5%, respectivamente). Eventos adversos associados à DRPAD, como dor abdominal, ocorreram em menor frequência no grupo tratado, enquanto um número maior de eventos relacionados a sintomas aquaréticos, como diurese excessiva, e de eventos adversos hepáticos não relacionados à DRPAD, como elevação de transaminases, contribuíram para uma maior descontinuidade de tratamento no grupo que recebeu tolvaptan (23 versus 14%).

Baseados nos estudos pré-clínicos que avaliaram a supressão da liberação da vasopressina, particularmente enquanto os estudos atinjam a aprovação do tolvaptan, experts têm recomendado a elevação da ingestão de água24. A orientação tem como alvo uma osmolalidade urinária média de 250 mOsm/kg em urina de 24 horas, geralmente alcançada com uma diurese diária de 2,5 a 4 L. Essa abordagem, contudo, é contraindicada nos seguintes casos: TFG ≤ 30 mL/min/1,73 m²; obstrução moderada a grave ao fluxo urinário; e risco elevado de hiponatremia, seja por drogas ou situações clínicas que resultem em diminuição da depuração de água livre. Vale notar, ainda, que o monitoramento apropriado do sódio sérico é essencial nessa abordagem. O ideal é que tal procedimento associe uma ingestão de sódio que não exceda 100 mEq/24h. Um estudo clínico dirigido à avaliação da eficácia do aumento da ingestão de água em pacientes DR-PAD encontra-se em andamento.

Recomenda-se também a restrição dietética de produtos cafeinizados para pacientes com DRPAD. Tal medida se ampara na observação de que a cafeína aumenta os níveis intracelulares de AMPc in vitro, ativando a via ERK e promovendo aumento da taxa de proliferação celular e da secreção transepitelial de fluido em epitélio DRPAD.

A somatostatina e seus análogos exercem efeito inibitório sobre a geração de AMPc, permitindo inibir a secreção de cloreto e a proliferação celular em cistos hepáticos e renais. A octreotida, um dos análogos da somatostatina, foi avaliada em pacientes com figado policístico associado à DRPAD e à doença hepática policística autossômica dominante (DHPAD), entidade geneticamente distinta da DRPAD, mas com fenótipo hepático indistinguível. Nesse estudo, o tratamento associou-se à redução do volume hepático no primeiro ano e impediu seu crescimento no segundo ano25. Vale relatar que, nos portadores de DRPAD, o VRT dos pacientes tratados não se alterou no primeiro ano, enquanto aumentou no grupo placebo. Outro estudo, realizado com lanreotida, mostrou que o tratamento também determinou diminuição do volume hepático nos primeiros 6 meses e manteve o efeito no semestre seguinte, embora a interrupção da terapia tenha se acompanhado do recrudescimento do crescimento hepático. Tais resultados sugerem que análogos da somatostatina possam ser benéficos na doença hepática policística associada a manifestações clínicas decorrentes do aumento do volume do órgão; seus efeitos, contudo, parecem ser dependentes da manutenção do tratamento.

Com base no benefício observado pelo uso de inibidores de mTOR em modelos murinos de doença renal policística, dois grandes estudos clínicos, controlados e randomizados, foram realizados. No primeiro, Walz et al. avaliaram o tratamento por 2 anos com everolimo, em um estudo envolvendo 433 pacientes com DRPAD e TFG de 30-89 mL/min/1,73 m² SC ou DRC estágio 1 com volume de um único rim > 1.000 mL²⁶. Apesar de o everolimo ter diminuído o crescimento do volume renal, esse efeito não se correlacionou com lentificação do declínio da função renal. No segundo estudo, Serra et al. investigaram os efeitos de sirolimo em pacientes com DRPAD, TFG de pelo menos 70 mL/min/1,73 m² e VRT médio de 1.000 mL, por um período de 18 meses²⁷. Não se observou diferença quanto à variação do VRT, avaliado por ressonância magnética, nem quanto à velocidade de queda da TFG, entre os grupos tratado e não tratado. Os resultados disponíveis até o presente, portanto, não apoiam o uso de inibidores de mTOR na DRPAD humana.

O uso de um inibidor da HMG-CoA reductase, a lovastatina, reduziu a gravidade da doença renal cística em ratos Han:SPRD, um modelo não ortólogo à DRPAD humana, e serviu de base para avaliações clínicas posteriores. Um estudo recente dirigido a crianças e adultos jovens com DRPAD, controlado e randomizado, mostrou que o tratamento com pravastatina por 3 anos resultou em menor elevação percentual do VRT ajustado por altura²⁸. Vale destacar que a população analisada era tratada com lisinopril, um inibidor da ECA, e que o efeito benéfico observado ocorreu independentemente dos níveis de colesterol. Nesse contexto, embora estudos maiores sejam necessários, o uso de estatinas na DRPAD parece promissor.

Estudos pré-clínicos revelaram efeitos benéficos potenciais de outras drogas. A inibição da atividade tirosina quinase do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) inibiu o crescimento cístico em um modelo recessivo de DRP, enquanto inibidores de CFTR apresentaram efeito positivo em outro modelo. A triptolida, um componente de uma erva chinesa, diminuiu a expansão cística em modelo ortólogo à DRPAD humana, e roscovitina, um inibidor de quinase dependente de ciclina, inibiu a progressão da DRP em modelos não ortólogos. A inibição de MAPK/ERK também atenuou o fenótipo cístico em modelos animais. Inibidores de ErbB tirosina quinase e de c-Src, por sua vez, impediram o desenvolvimento de cistos renais e hepáticos e protegeram a função renal em modelos animais de DRP. Merecem atenção, ainda, efeitos benéficos obtidos com ribozimas dirigidas aos receptores 1 ou 2 do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), um inibidor do fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa) e um inibidor do ácido 20-hidroxieicosatetraenoico (20-HETE). È interessante notar que a administração de curcumina (diferuloilmetano) em modelo animal ortólogo à DRPAD resultou em atenuação do fenótipo cístico, possivelmente por inibir diversas vias desreguladas na doença, como mTOR, Wnt e a via de sinalização STAT3.

Cisto renal simples, cisto complexo e doença renal cística adquirida

Os cistos renais podem decorrer de doenças hereditárias ou adquiridas. Entre as doenças císticas não hereditárias, destacam-se três entidades: o cisto renal simples (CRS), o cisto renal complexo (CRC) e a doença renal cística adquirida (DRCA).

CRS manifesta-se geralmente como lesão única, cortical e unilateral, com frequência aumentada com a idade e no sexo masculino. Um grande estudo realizado com USG em indivíduos sem queixas relacionadas ao trato urinário revelou que na faixa etária de 30 a 49 anos 1,9% e 1,4% dos homens e mulheres, respectivamente, apresentavam ao menos um cisto; entre 50 e 69 anos tais taxas foram de 15% e 7%; e para > 70 anos de 32% e 15%. A diferenciação entre múltiplos cistos adquiridos e outras doenças císticas hereditárias pode ser difícil; todavia, o tamanho renal aumentado pode ser útil ao sugerir DR-PAD. Em termos histopatológicos, o CRS caracteriza-se por uma camada única de células epiteliais, conteúdo semelhante ao plasma e tamanho muito variável, variando de < 0,5 cm a mais de 10 cm. Tipicamente o CRS é assintomático; complicações em CRS, portanto, como ruptura, hematúria, dor, compressões focais, obstrução de trato urinário e hipertensão, são raras.

A avaliação imagenológica inicial recomendada para cistos renais é a USG. Para esse método, os critérios que permitem diferenciar os CRS de cistos complexos e de abscessos renais são a presença de margens bem demarcadas, ausência de ecos no interior do cisto e aumento da ecogenicidade na parede posterior. Na presença dos três critérios, não é necessária a realização de TC. Todavia, quando há suspeita de malignidade nos achados ultrassonográficos, representados pela presença de calcificações, septos ou múltiplos cistos agregados, a TC com cortes finos está indicada, idealmente com contraste. Nesse contexto, a presença dos seguintes critérios classifica um cisto renal como simples: parede fina e bem demarcada; conteúdo homogêneo com densidade similar à água (< 20 unidades Hounsfield); e ausência de acentuação</p> em parede após a administração de contraste.

A caracterização de um cisto renal como complexo identifica lesões com maior risco de malignidade. O sistema de classificação proposto por Bosniak29, gerado originalmente para TC contrastada, mas atualmente passível de aplicação também para RM, estratifica lesões de acordo com o risco: cistos classe I e II apresentam baixo risco de neoplasia e não necessitam de acompanhamento; enquanto cistos classe IV têm indicação cirúrgica dado seu elevado risco de malignidade. Em uma situação intermediária encontram-se cistos classe III, com risco de malignidade entre 40 e 60%, evolução potencial que remete mais frequentemente a tratamento cirúrgico. A adição da categoria IIF (follow-up), por sua vez, amparou o acompanhamento conservador de lesões potencialmente benignas, por meio de acompanhamento imagenológico geralmente de 1 a 2 anos. Quando comparada à TC na avaliação de cistos complexos, a RM apresenta algumas desvantagens. Entre elas, incluem-se menor resolução espacial e potencial acentuação de alguns achados, como espessamento de septos intracísticos e parede cística. Por outro lado, a RM apresenta maior acurácia na avaliação de lesões hemorrágicas e lesões císticas hiperintensas e, por permitir subtração digital, tem permitido a reclassificação de algumas lesões classes III em IIF.

DRCA caracteriza-se pela presença de cistos renais não associados a doenças hereditárias, de distribuição cortical e medular, em rins de pacientes com insuficiência renal crônica (IRC). O tamanho renal na DRCA é tipicamente diminuído ou normal, o que é útil no diagnóstico diferencial com a DRPAD, a qual classicamente apresenta aumento do volume do órgão. Como o tempo de insuficiência renal constitui o principal fator de risco para DRCA, a maioria dos pacientes com esse diagnóstico encontra-se em diálise. É importante notar que o desenvolvimento de tumores renais é três vezes mais frequente nesses pacientes, o que torna fundamental o acompanhamento radiológico30. A abordagem conservadora ou cirúrgica depende das características e do tamanho do cisto. Lesões acima de 3 cm com características atípicas são geralmente tratadas com excisão. Lesões com menos de 3 cm, por sua vez, devem ser seguidas anualmente com TC; se ao longo do acompanhamento, entretanto, a lesão ultrapassar 3 cm e apresentar características atípicas, a conduta passa a ser cirúrgica.

Doença renal policística autossômica recessiva

A doença renal policística autossômica recessiva (DR-PAR) constitui uma doença de manifestações hepatobiliares, afetando primariamente a faixa etária pediátrica, com incidência de 1 em cada 20.000 nascidos vivos³¹. Casos típicos de DRPAR caracterizam-se pela presença de rins aumentados e hiperecogênicos, decorrentes do desenvolvimento de dilatações fusiformes de ductos coletores, e disgenesia biliar, expressa na forma de fibrose hepática congênita (FHC). A elevada mortalidade observada no período neonatal ocorre predominantemente por insuficiência respiratória decorrente de hipoplasia pulmonar associada a oligoidrâmnio, agravada pela restrição ventilatória decorrente da nefromegalia. Para os pacientes que sobrevivem ao período neonatal, as principais complicações são a hipertensão arterial, a perda progressiva da função renal e as complicações associadas à FHC, como episódios de colangite e hemorragia digestiva secundária à hipertensão portal. A presença de tais manifestações, inclusive em adultos com DRPAR, demonstra a grande variabilidade fenotípica da doença.

A DRPAR caracteriza-se por acometimento renal bilateral, porém com envolvimento muito mais precoce que a DRPAD. As dilatações de ductos coletores, característica fundamental da DRPAR, apresentam distribuição radial e difusa, estendendo-se da região medular à cortical (Figura 3). Com a progressão da doença e à semelhança da DRPAD, o rim da DRPAR passa a apresentar graus variáveis de fibrose intersticial nas áreas adjacentes aos cistos.

A HAS ocorre comumente na população pediátrica com DRPAR. Um estudo clássico detectou essa complicação em 65% dos neonatos sobreviventes, idade média de diagnóstico de HAS de 4 anos nessa população e so-

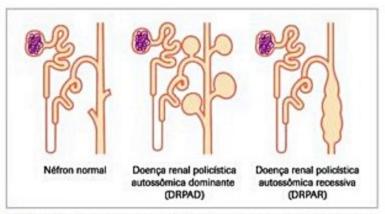


Figura 3. Esquema representativo dos processos de cistogênese na DRPAD e na DRPAR.

brevida renal de 86% aos 5 anos, 71% aos 10 anos e 42% aos 20 anos. Outras manifestações relacionadas à disfunção tubular incluem poliúria, enurese e acidose metabólica. As alterações hepatobiliares, por fim, sempre presentes na DRPAR, caracterizam-se pela malformação da placa ductal. Essa anormalidade leva ao remodelamento patológico, com formação de dutos biliares hiperplásicos e fibrose portal progressiva, que podem se traduzir em hipertensão portal. O envolvimento de ductos biliares maiores, associado a dilatação significativa, é denominado doença de Caroli. Alguns pacientes, por seu turno, apresentam episódios repetidos de colangite e substituição dos ductos por fibrose, resultando em fibrose hepática. Essa associação, fibrose hepática e doença de Caroli, recebe o nome de síndrome de Caroli.

As formas da doença com menor gravidade renal e com manifestações hepáticas mais evidentes são menos comuns, sendo geralmente detectadas na infância mais tardia, na adolescência e em adultos jovens (Figura 4). Em fases mais tardias, portanto, as complicações hepatobiliares tendem a dominar o quadro clínico. A função hepática, contudo, tipicamente não é comprometida e as

transaminases tendem a se manter na faixa da normalidade, enquanto as enzimas canaliculares podem estar discretamente elevadas. Nesse cenário, o desenvolvimento de hipertensão portal e suas complicações é frequente, compreendendo sangramento de varizes esofageanas, hepatoesplenomegalia e sinais de hiperesplenismo.

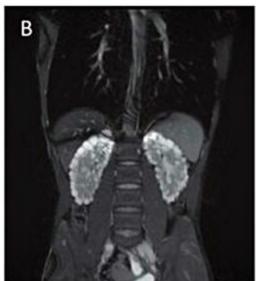
Todas as formas típicas de DRPAR decorrem de mutações no gene PKHD1 (Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1), o que a torna geneticamente homogênea³². Esse gene codifica a fibrocistina/poliductina (FPC), uma proteína integral de membrana com um grande segmento extracelular aminoterminal, um único domínio transmembrânico e uma porção carboxiterminal intracelular curta. FPC se expressa principalmente nos rins, em ductos coletores e porção ascendente espessa da alça de Henle, e nos epitélios dos ductos biliares e pancreáticos, achados compatíveis com as manifestações da DRPAR.

As mutações patogênicas em PKHD1 se distribuem ao longo do gene, com grande heterogeneidade alélica, sendo a maioria particular a determinadas famílias (private mutations). Além disso, os estudos de correlação genótipo-fenótipo mostraram que quase todos os pacientes com ambas as mutações associadas a truncamento proteico apresentaram fenótipo grave da doença. Vale notar, ainda, que mutações em PKHD1 também foram encontradas em pacientes com FHC e doença de Caroli, com acometimento renal mínimo ou ausente.

Os critérios diagnósticos propostos pela base de dados americana e canadense de DRPAR pautam-se em achados clínicos e ultrassonográficos compatíveis com a doença, associados à ausência de cistos em ambos os pais após a idade de 30 anos. Assim, o diagnóstico é firmado por:

- Histopatologia compatível com a doença.
- Presença de rins hiperecogênicos, difusamente aumentados, associados a pelo menos um dos seguintes critérios:







■ Figura 4. Diferentes apresentações clínicas da DRPAR. (A) Criança de 8 anos com microcistos renais e nefromegalia, hipertensão portal e esplenomegalia em corte coronal de RM; (B) Jovem de 14 anos com múltiplos cistos renais bilaterais, variando de 0,5-2 cm, sem hipertensão portal, em corte coronal de RM; (C) Homem de 54 anos com colangite, fibrose hepática congênita e hipertensão portal, com múltiplos cistos renais de 0,5-3 cm, em corte coronal de TC.

 A.Diagnóstico de DRPAR estabelecido por biópsia em um irmão(ã).

B. Evidência clínica ou radiológica de fibrose biliar.

C. Ausência de cistos renais ao exame ultrassonográfico nos pais (aplicável àqueles com mais de 30 anos).

D.Consanguinidade entre os pais.

Achados sugestivos de DRPAR à USG pré-natal compreendem rins aumentados bilateralmente, aumento da ecogenicidade renal causado por múltiplos cistos microscópicos, perda da diferenciação córtico-medular e, ocasionalmente, pequenos cistos.

Uma vez que ainda não se dispõe de tratamento específico para a DRPAR, seu manejo clínico se restringe às medidas de suporte às complicações respiratórias no período neonatal, à terapêutica agressiva da HAS, ao tratamento conservador da DRC e à TSR, para os casos que evoluem para DRC estágio 5. Episódios de colangite são relativamente comuns em adultos com DRPAR, requerendo antibioticoterapia. Complicações da hipertensão portal, por outro lado, frequentemente necessitam abordagem endoscópica ou mesmo cirúrgica.

Doenças renais intersticiais genéticas

O comprometimento da função renal por lesão túbulo-intersticial progressiva é um evento comum e secundário a várias nefropatias. O acometimento túbulo--intersticial primário, de origem genética, resulta fundamentalmente de duas enfermidades: as nefronoftises (NFT) e a doença renal intersticial autossômica dominante (DRIAD, atual denominação da doença renal cística medular). As NFT se diferenciam da DRIAD por apresentarem padrão de herança recessivo e afetarem principalmente a faixa etária pediátrica. De acordo com a idade mediana de início da TSR, as NFT se dividem nas formas infantil (1 ano de idade), juvenil (13 anos) e adolescente (19 anos)33. A DRIAD, por sua vez, apresenta herança dominante e resulta em insuficiência renal tipicamente na idade adulta⁴. Embora sejam consideradas doenças raras, as NFT constituem atualmente a causa genética mais comum de DRCT nas três primeiras décadas de vida, respondendo por até 15% das crianças em TSR. A DRIAD é ainda mais rara que as NFT, associando-se a pouco mais de 200 casos relatados.

As NFT constituem enfermidades geneticamente heterogêneas, com mutações patogênicas identificadas em mais de 15 genes. Alguns dos produtos desses genes, como os de NPHP1 (nefrocistina-1) e de NPHP2 (inversina), se expressam no cílio apical primário. Esses achados contribuíram para a "teoria unificadora da cistogênese", que se baseia na observação de que mutações em muitos genes codificadores de proteínas expressas no cílio apical primário, corpos basais e/ou centrossomos interferem na função ciliar, levando a fenótipo cístico renal. Incluem-se nesse conjunto de enfermidades a DRPAD, DRPAR, DRIAD e as NFT.

As NFT e a DRIAD se associam a progressão da doença renal, diminuição do tamanho renal e presença variável de cistos, tipicamente na medula e na junção córticomedular renal. A presença de cistos renais, contudo, é frequentemente não observada na DRIAD, sendo mais prevalente em fases tardias da doença. Essa foi a observação que pautou a mudança da denominação prévia "doença renal cística medular" para "doença renal intersticial autossômica dominante".

Os achados clínicos e laboratoriais que apoiam o diagnóstico de DRIAD e NFT incluem poliúria, polidipsia, ausência de proteinúria (ou no máximo proteinúria tubular) e sedimento urinário normal ou com alterações mínimas (bland sediment). A análise histológica pode apoiar fortemente o diagnóstico, ao revelar fibrose intersticial, atrofia tubular e espessamento irregular da membrana basal tubular, mas não o define, uma vez que tais anormalidades não são específicas.

Cerca de 30% dos casos de NFT apresentam manifestações extrarrenais, classicamente não encontradas na DRIAD, como retinite pigmentosa, que em associação com NFT é denominada síndrome de Senior-Löken, e a hipoplasia do vermis cerebelar, na síndrome de Joubert.

A DRIAD é também uma enfermidade geneticamente heterogênea, causada por mutação em um de vários genes: UMOD (Uromodulin), MUC1 (Mucin 1), REN (Renin) e HNF1B (Hepatocyte Nuclear Factor 1B). A existência de casos não associados a esses loci, contudo, sugere a existência de outro(s) gene(s) mutado(s) nessa desordem. A maioria dos casos decorre de mutações em UMOD, que codifica a uromodulina ou proteína de Tamm-Horsfall, forma anteriormente denominada doença renal cística medular tipo 2 ou nefropatia hiperuricêmica juvenil, dada a elevada prevalência de hiperuricemia e gota. Pacientes com mutações em REN, que codifica a pré-pró-renina, podem também desenvolver hiperuricemia. Por outro lado, na DRIAD associada a mutações em MUC1, que codifica a mucina 1, entidade anteriormente chamada doença renal cística medular tipo 1, a hiperuricemia pode ocorrer, mas constitui manifestação mais tardia. Pacientes com mutações em UMOD e MUC1 apresentam idade variável de evolução para TSR, com espectros que variam de 30 a 60 e 20 a 70 anos, respectivamente. Uma minoria de casos de DRIAD decorre de mutações em REN e geralmente se associa a uma evolução renal mais branda, frequentemente sem evolução para DRCT. Anemia grave constitui manifestação central e de início na infância nessa forma da doença, distinguindo-a da moléstia associada aos demais loci, em que a anemia potencialmente presente é geralmente associada à doença renal crônica. Mutações em HNF1B também podem causar DRC secundária a fibrose intersticial progressiva e desenvolvimento variável de cistos renais; nesses casos, contudo, tal fenótipo se acompanha de diabete melito familial (Maturity-Onset Diabetes of the Young 5).

O diagnóstico presuntivo de DRIAD em adultos jovens com hiperuricemia/gota e DRC se baseia em três pontos:

 História familiar de doença renal com padrão consistente de herança autossômica dominante.

- História familiar de hiperuricemia e/ou gota.
- Sedimento urinário sem alterações e com proteinúria ausente (ou no máximo tubular).

A maioria dos casos não apresenta cistos renais detectáveis à USG; quando presente, esse achado tende a ser relativamente tardio. A recomendação atual é de que a biópsia renal não seja realizada de rotina em pacientes com suspeita de DRIAD. O diagnóstico definitivo, por sua vez, pode ser obtido pela identificação de mutação patogênica em um dos genes associados à DRIAD.

Não há terapêutica específica para as NFT e a DRIAD. O suporte terapêutico baseia-se no controle de complicações e medidas voltadas à doença renal crônica, incluindo TSR para pacientes que atingem DRCT. Um único estudo sugeriu que o controle da hiperuricemia com alopurinol retardou a evolução para a DRCT em famílias com DRIAD associada a mutações em UMOD.

Rim displásico multicístico

O rim displásico multicístico (RDM) consiste em uma anomalia congênita renal, com incidência de ~1:4.300 nascidos vivos. Essa desordem é a causa mais comum de cistos renais unilaterais na infância, podendo ocasionalmente acometer ambos os rins³⁵. Em sua forma unilateral, o diagnóstico diferencial com a DRPAD deve ser considerado, uma vez que 17% dos pacientes com a forma precoce dessa doença cursam inicialmente com cistos renais unilaterais.

A ultrassonografia é o método diagnóstico de escolha para RDM. A cintilografia com DMSA (ácido dimercaptosuccínico) geralmente demonstra ausência de função renal no RDM, embora ocasionalmente possa se detectar função renal muito diminuída. O RDM pode se associar a anomalias do trato urinário, como refluxo vesicoureteral e estenose de junção pielocalicial, alterações que podem também acometer as vias contralaterais ao órgão afetado.

O acompanhamento clínico baseia-se no controle da pressão arterial, no monitoramento da função renal e na detecção precoce de infecção urinária potencial. A remoção cirúrgica do RDM, recomendada no passado, foi substituída pela conduta atual conservadora, dada a elevada taxa de involução do rim displásico, por sua associação remota com malignidade e por baixos índices de outras complicações clínicas. O acompanhamento conservador, portanto, é aplicado à maioria dos casos, limitando a realização de nefrectomia do rim displásico a pacientes com complicações frequentes, como infecções urinárias de repetição.

Rim espôngio-medular

O rim espôngio-medular (REM) é uma nefropatia de expressão clínica tardia, caracterizada por dilatações císticas dos ductos coletores papilares (ductos de Bellini). Essa desordem pode se associar a graus variáveis de nefrocalcinose e/ou nefrolitíase, defeitos de concentração e acidificação renal, risco moderado de infecções urinárias e cistos renais, decorrentes das dilatações ductais pré-caliciais³⁶. Estima-se uma prevalência de cinco casos de REM para cada 10.000 a 100.000 indivíduos na população geral.

O diagnóstico é confirmado pela presença de ectasias em ductos papilares, classicamente por meio de urotomografia contrastada ou menos preferencialmente por urorressonância com contraste, embora até recentemente a urografia excretora tenha sido o exame de escolha. Os achados radiológicos podem variar de borramento próximo às papilas (leve), estriações lineares perpendiculares a elas (moderado), aspecto de buquê de flores sobre as papilas (grave) a até nefrocalcinose e cistos renais. Não há tratamento específico para pacientes com REM, mas vale notar que sua evolução é benigna na grande maioria dos casos. O manejo dos pacientes se limita ao tratamento das complicações, como infecções urinárias, nefrolitíase e acidose tubular renal (mais comum em sua forma incompleta), manifestação frequentemente associada à nefrocalcinose.

Complexo esclerose tuberosa

A esclerose tuberosa, atualmente denominada complexo esclerose tuberosa (CET), é uma enfermidade caracterizada pelo desenvolvimento de lesões neoplásicas em múltiplos órgãos, incluindo rim, cérebro, coração, pulmões e pele. O CET afeta 1 em cada 6.000 nascidos vivos e é geneticamente heterogêneo, sendo causado por mutações inativadoras em um de dois genes supressores de tumor: TSC1 (Tuberous Sclerosis 1) ou TSC2 (Tuberous Sclerosis 2). Tais genes codificam, respectivamente, hamartina e tuberina. Essas proteínas interagem fisicamente e apresentam um papel modulador sobre a via mTOR, regulando o ciclo celular. Seus efeitos se traduzem na modulação dos processos de proliferação, diferenciação e migração celular. Embora a herança dessa doença seja autossômica dominante, casos esporádicos são mais frequentes, ocorrendo em aproximadamente 80% dos casos.

As manifestações renais são frequentes, ocorrendo em 60 a 80% dos pacientes. Angiomiolipomas constituem a anormalidade mais comum, seguidos em frequência por cistos benignos e, mais raramente, por linfangiomas e carcinomas de células renais. Cistos renais são encontrados em cerca de 30% dos pacientes e são geralmente em número limitado, assintomáticos e associados a angiomiolipomas.

Cerca de 2% dos casos do CET apresentam rins císticos bilateralmente aumentados, com fenótipo similar à DRPAD, geralmente grave. Esses casos se devem a deleções que removem parcial ou totalmente TSC2 e PKD1, genes adjacentes na região cromossômica 16p13.3. Nesses casos a desordem é denominada síndrome de contiguidade gênica, e a evolução para insuficiência renal é bem mais precoce. A abordagem clínica deve ser dirigida para as complicações específicas de ambas as doenças.

Em casos típicos de CET, o acompanhamento nefrológico baseia-se no risco de hemorragia associado aos angiomiolipomas, que aumenta com o tamanho do tumor e a presença de aneurismas intratumorais. A abordagem de tais lesões deve ponderar o impacto potencial de procedimentos invasivos repetidos sobre a redução de massa renal. O risco de transformação maligna é também um aspecto relevante do acompanhamento nefrológico. Nesse cenário, pacientes com essa enfermidade devem ser avaliados por ultrassonografia a cada 3 anos a partir da adolescência. A realização de TC ou RM é indicada na presença de sinais de malignidade ou de grandes angiomiolipomas, sempre que possível utilizando contraste. Suspeita elevada de malignidade, baseada na presença de necrose intratumoral, calcificações ou crescimento rápido da lesão, constitui indicação cirúrgica. Outra indicação de cirurgia é o desenvolvimento de dor refratária. Essa abordagem baseia-se, atualmente, em técnicas que poupam parênquima renal.

Com base no efeito inibitório do complexo hamartina/tuberina sobre mTOR, drogas inibidoras dessa via foram avaliadas em pacientes portadores de CET. Em um estudo realizado em pacientes com angiomiolipomas renais por CET, o tratamento com everolimo resultou em diminuição de pelo menos 50% deles em 41,9% dos pacientes após 12 semanas e 54,9% após 24 semanas, em comparação a nenhuma eficácia no grupo placebo37. Também foram observados efeitos benéficos pela inibição da via mTOR em pacientes com linfangioleiomiomatose pulmonar (LAM), manifestação frequentemente associada ao CET, e indivíduos com CET que desenvolveram astrocitoma subependimal de células gigantes (SEGA, subependymal giant cell astrocytoma). Todavia, o uso de inibidores de mTOR para tratamento de complicações associadas ao CET – angiomiolipomas, LAM e SEGA – ainda não é recomendado no Brasil pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC).

Síndrome de Von Hippel-Lindau

A síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) constitui uma enfermidade genética de herança autossômica dominante e com elevada penetrância, estando associada ao desenvolvimento de diversos tipos de tumores, mais frequentemente em adultos jovens. A doença tem prevalência populacional de 1:36.000 e é causada por mutação no gene VHL. Os tumores tipicamente encontrados nessa enfermidade são hemangioblastomas em sistema nervoso central, angiomas de retina, carcinoma de células renais, feocromocitomas, tumores de saco endolinfático no ouvido médio, cistoadenomas serosos e tumores neuroendócrinos de pâncreas e cistoadenomas papilares do epidídimo e do ligamento largo.

A doença é classificada de acordo com o risco de desenvolvimento de feocromocitoma: denomina-se VHL tipo 1 o distúrbio que afeta famílias com baixo risco de feocromocitoma, embora mantenham o risco para os demais tipos de tumores; ao passo que famílias com VHL tipo 2 apresentam risco elevado de desenvolverem feocromocitoma. Essa forma, por sua vez, é estratificada em função do risco de se associar a carcinoma de células renais: tipo 2A, com baixo risco de CCR; tipo 2B, elevado risco de CCR; e tipo 2C, com feocromocitomas isolados, sem CCR nem hemangioblastomas.

As principais manifestações renais de pacientes com VHL são o CCR e cistos renais. CCR são incomuns antes dos 20 anos, embora ocorram em cerca de dois terços dos pacientes ao longo da vida; consequentemente, o rastreamento formal desses tumores se inicia aos 16 anos. Nessa doença, CCR são frequentemente multicêntricos e bilaterais, podendo se originar de lesões císticas ou de parênquima renal não cístico (de novo).

A abordagem terapêutica dos tumores renais na síndrome de VHL segue conceitos semelhantes aos aplicados a pacientes com angiomiolipomas renais no CET. Embora o rastreamento possa ser realizado com USG renal anual e RM com ou sem contraste ao menos bianualmente, na presença de lesões suspeitas à USG indica-se a complementação com RM ou TC de abdome, preferencialmente com o uso de contraste. Como tumores sólidos com menos de 3 cm apresentam baixo potencial metastático, a conduta atual baseia-se no acompanhamento conservador, com exames de imagem de vigilância. Lesões com mais de 3 cm, por outro lado, geralmente requerem ressecção. Tal intervenção se faz geralmente por nefrectomia parcial, de modo a poupar parênquima renal, uma vez que múltiplos procedimentos cirúrgicos são frequentes nessa população de pacientes.

Em determinadas famílias com VHL, o risco de desenvolvimento de feocromocitomas é particularmente elevado, ocorrendo predominantemente em pacientes jovens. Diante desse fato, o rastreamento para feocromocitoma inicia-se com monitoramento anual da pressão arterial a partir do primeiro ano de vida; a partir dos 5 anos de idade, adiciona-se ao rastreamento a dosagem de metanefrinas plasmáticas ou metanefrinas urinárias em urina de 24h; por fim, a partir dos 16 anos, inicia-se o rastreamento preferencial com RM de abdome bianual, com ou sem contraste, dirigido a lesões em rins, pâncreas e adrenais. Em conjunto, o diagnóstico precoce em membros de famílias afetadas, o rastreamento apropriado de lesões renais e o desenvolvimento de técnicas que poupam parênquima renal têm permitido um melhor prognóstico renal nessa enfermidade.

Considerações finais

O melhor entendimento da patogênese molecular e celular das principais doenças renais císticas e o desenvolvimento de modelos animais ortólogos a tais doenças permitiram avanços consideráveis em direção a estudos pré-clínicos. Tal realidade, associada à identificação de um marcador substituto para a progressão da doença renal na DRPAD, permitiu a realização de estudos clínicos fundamentais. Nesse cenário, medidas terapêuticas de impacto potencial significativo sobre a história natural da doença têm sido desenvolvidas. As perspectivas de tratamento específico para doenças císticas renais são, portanto, promissoras, particularmente para a DRPAD.

Referências bibliográficas

- Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. Kidney Int. 2009;76:149-68.
- Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med. 2008;359:1477-85.
- Bastos AP, Onuchic LF. Molecular and cellular pathogenesis of autosomal dominant polycystic kidney disease. Braz J Med Biol Res. 2011;44:606-17.
- Audrézet MP, Cornec-Le Gall E, Chen JM, Redon S, Quéré I, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Comprehensive mutation analysis of PKD1 an PKD2 in 700 unrelated patients. Hum Mutation. 2012;33:1239-50.
- Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Chen JM, Hourmant M, Morin MP, Perrichot R, et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. J Am Soc Nephrol. 2013;24:1006-13.
- Qian F, Watnick TJ, Onuchic LF, Germino GG. The molecular basis of focal cyst formation in human autosomal dominant polycystic kidney disease type I. Cell. 1996:87: 979-87.
- Gallagher AR, Germino GG, Somlo S. Molecular advances in autosomal dominant polycstic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2010;17:118-30.
- Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y, Williams E, Vassilev P, Li X, et al. Polycystins 1 and 2 mediate mechano-sensation in the primary cilium of kidney cells. Nat Genet. 2003;33:129-37.
- Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, Chonchol M, Friend K, Gitomer B, et al. Predictor of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. J Am Soc Nephrol. 2014;ASN.2013111184.
- Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King VF, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. N Engl J Med. 2006;354:2122-330
- Hogan MC, Norby SM. Evaluation and management of pain in autosomal dominant polycystic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2010;17:e1-e16.
- Rahbari-Oskoui F, Mittal A, Mittal P, Chapman A. Renal relevant radiology. Radiology imaging in autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9:406-15.
- Nishiura JL, Neves RF, Eloi SR, Cintra SM, Ajzen SA, Heilberg IP. Evaluation of nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4:838-44.
- Balbo BE, Sapienza MT, Ono CR, Jayanthi SK, Dettoni JB, Castro I, et al. Cyst infection in hospital-admitted autosomal dominant polycystic kidney disease patients is predominantly multifocal and associated with kidney and liver volume. Braz J Med Biol Res. 2014;47:584-93.
- Chapman AB, Stepniakowski K, Rahbari-Oskoui F. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2010;17(2):153-63.
- Ecder T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2009;5:221-28.
- Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med. 2014 [Epub ahead of print].
- Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med. 2014 [Epub ahead of print].
- Luciano RI., Dahl NK. Extra-renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): considerations for routine screening and management. Nephrol Dial Transplant. 2014;29:247-54.

- Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. J Am Soc Nephrol. 2009;20:205-12.
- Pei Y, Hwang YH, Conklin J, Sundsbak JL, Heyer CM, Chan W, et al. Imagingbased diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney diaseae. J Am Soc Nephrol. 2014;ASN.2014030297.
- Pei Y, Watnick T. Diagnosis and screening of autosomal dominant polycystic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2010;17:140-52.
- Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al.; TEMPO 3:4 Investigators. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med. 2012;367:2407-18.
- Torres VE, Bankir L, Grantham JJ. A case for water in the treatment of polycystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4:1140-50.
- Hogan MC, Masyuk TV, Page I.J, Kubly VJ, Bergstralh EJ, Li X, et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. J Am Soc Nephrol. 2010;21:1052-61.
- Walz G, Budde K, Mannaa M, Nürnberger J, Wanner C, Sommerer C, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med. 2010;363:830-40.
- Serra AI., Poster D, Kistler AD, Krauer F, Raina S, Young J, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med. 2010;363:820-29.
- Cadnapaphornchai MA, George DM, McFann K, Gitomer B, Strain JD, Schrier RW. Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9:889-96.
- Israel GM, Bosniak MA. An update of the Bosniak renal cyst classification system. Urology. 2005;66:484-88.
- Schwarz A, Vatandaslar S, Merkel S, Haller H. Renal cell carcinoma in transplant recipients with acquired cystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2:750-56.
- Hartung EA, Guay-Woodford LM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: a hepatorenal fibrocystic disorder with pleiotropic effects. Pediatrics. 2014;134:e833-e845.
- Onuchic LF, Furu L, Nagasawa Y, Hou X, Eggermann T, Ren Z, et al. PKHD1, the polycystic kidney and hepatic disease 1 gene, encodes a novel large protein containing multiple immunoglobulin-like plexin-transcription-factor domains and parallel beta-helix 1 repeats. Am J Hum Genet. 2002;70:1305-17.
- Hildebrandt F, Attanasio M, Otto E. Nephronophthisis: Disease mechanisms of a cillopathy. J Am Soc Nephrol. 2009;20:23-35.
- Ekici AB, Hackenbeck T, Morinière V, Pannes A, Buettner M, Uebe S, et al. Renal fibrosis is the common feature of autosomal dominant tubulointerstitial kidney diseases caused by mutations in mucin 1 or uromodulin. Kidney Int. 2014;86:589-99.
- Hains DS, Bates CM, Ingraham S, Scwaderer A. Management and etiology of the unilateral multicystic dysplastic kidney: a review. Pediatr Nephrol. 2009;24:223-41.
- Torregrossa R, Anglani F, Fabris A, Gozzini A, Tanini A, Del Prete D, et al. Identification of GDNF gene sequence variations in patients with medullary sponge kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2010;5:1205-10.
- Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2013;9:817-24.

10

Nefropatias Tóxicas e Tubulointersticiais

Emerson Quintino de Lima Emmanuel de Almeida Burdmann

SUMÁRIO

Introdução, 654

Diagnóstico de lesão renal nefrotóxica, 655

Nefrotoxicidade de agentes anti-infecciosos, 655

Agentes antibacterianos, 655

Agentes antifúngicos, 657

Agentes antivirais, 658

Inibidores da protease (indinavir e ritonavir), 659

Nefrotoxicidade do meio de contraste radiológico, 659

Prevenção da nefropatia por contraste, 660

Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não hormonais, 661

IRA mediada hemodinamicamente, 661

IRA por nefrite intersticial aguda com síndrome nefrótica, 661

Síndrome nefrótica sem IRA, 661

Insuficiência renal crônica, 661

Alterações eletrolíticas, 662

Hipertensão, 662

Nefrotoxicidade dos inibidores da enzima de conversão

da angiotensina, dos bloqueadores dos receptores AT1

de angiotensina II e dos bloqueadores de renina, 662

Nefrotoxicidade de agentes imunossupressores, 663

Ciclosporina A, 663

Nefrotoxicidade de agentes anticancerígenos, 663

Cisplatina, 663

Metotrexato, 664

Nefrotoxicidade de peçonhas animais, 664

Serpentes, 664

Bothrops, 664

Crotalus, 665

Artrópodes peçonhentos, 665

Nefropatias tubulointersticiais, 666

Nefrite intersticial aguda, 668

Manifestações clínicas, 667

Patologia, 667

Tratamento, 667

Nefropatia tubulointersticial crônica, 668

Patologia, 668

Quadro clínico e laboratorial, 668

Causas de NIC, 668

Doenças metabólicas, 669

Hipercalcemia e nefrocalcinose, 670

Depleção de potássio, 670

Doenças hematopoéticas, 670

Anemia falciforme, 670

Discrasias de células plasmáticas, 670

Doenças linfoproliferativas, 670

Hemoglobinúria paroxística noturna, 670

Doenças imunológicas, 671

Infecções, 671

Obstrução e anormalidades do desenvolvimento, 671

Outras causas, 671

Sarcoidose e doenças granulomatosas, 671

Nefrite de radiação, 671

Considerações finais, 672

Referências bibliográficas, 672

Introdução

Os rins são muito sensíveis à ação lesiva de agentes químicos ou biológicos. Apesar de o tecido renal representar menos de 1% do peso corpóreo de um indivíduo, os rins recebem 25% do débito cardíaco. A extensa superfície endotelial glomerular é exposta às substâncias tóxicas presentes no sangue, e o processo de filtração destas moléculas expõe o tecido renal à grande concentração de toxinas. Os processos de metabolização renal desacoplam substâncias tóxicas dos carreadores proteicos ou geram produtos lesivos. Na luz tubular, os mecanismos de concentração urinária produzem níveis extremamente elevados destes agentes tóxicos, muitas vezes superiores aos encontrados na circulação sistêmica. Finalmente, os mecanismos de transporte das membranas celulares promovem a entrada destas substâncias do lúmen para o interior das células tubulares.

As substâncias nefrotóxicas causam disfunção renal pela diminuição do fluxo sanguíneo renal, por lesão direta à membrana das células tubulares ou pela geração intracelular de metabólitos tóxicos e/ou de radicais livres de oxigênio, causando danos estruturais e interferindo em mecanismos enzimáticos vitais para o funcionamento das células tubulares.

As substâncias nefrotóxicas podem causar lesões glomerulares, tubulares, intersticiais e vasculares. A nefrotoxicidade pode se manifestar como queda da filtração glomerular (FG), proteinúria, alterações no manuseio tubular de água e eletrólitos e alterações dos mecanismos tubulares responsáveis pelo equilíbrio ácido-básico. Os mecanismos mais frequentes de agressão renal pelas nefrotoxinas são as alterações da hemodinâmica renal e o desenvolvimento de lesões estruturais tubulares, que se manifestam clinicamente como injúria renal aguda (IRA).

A prevalência de IRA de origem nefrotóxica em ambiente hospitalar aumentou nas últimas décadas. Em análise de 415 casos de IRA do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), no período de 1957 a 1966, apenas 4% dos pacientes apresentaram nefrotoxicidade como fator causador da lesão renal. Por outro lado, na década de 1980, o uso de drogas foi o fator etiológico mais frequente nos pacientes com diagnóstico de IRA no mesmo hospital. O perfil das drogas responsáveis pelos episódios de nefrotoxicidade também se modificou. A análise dos pacientes com IRA nefrotóxica, no HCFMUSP, no período de 1980 a 1982, mostrou que a maioria dos casos foi relacionada a antibióticos. Em 1993, além dos antibióticos, contraste radiológico, anti-inflamatórios não hormonais (AINH), bloqueadores da enzima de conversão de angiotensina e ciclosporina surgiram como agentes de lesão renal em número significativo de casos.

A IRA de origem puramente nefrotóxica é mais prevalente em pacientes tratados em enfermarias do que em admitidos em unidades de terapia intensiva (UTI) e apresenta mortalidade menor que a IRA de origem isquêmica. Na UTI, ela se apresenta geralmente associada à IRA de origem isquêmica.

Em análise de 524 pacientes com IRA em UTI realizada pela Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), a IRA de origem nefrotóxica isolada foi menos prevalente (11%) que a IRA de origem isquêmica (51%) ou mista (38%). Apesar da menor prevalência, a IRA de origem nefrotóxica apresentou mortalidade consideravelmente elevada nesta população de pacientes graves (38%), quando comparados aos pacientes com IRA isquêmica (68%) ou mista (63%).

Diagnóstico de lesão renal nefrotóxica

Em geral, o diagnóstico de nefrotoxicidade é aventado pelo clínico somente quando ocorre lesão renal suficiente para diminuir a diurese e/ou a FG, causando aumento da creatinina sérica.

A creatinina sérica se eleva significativamente somente quando a FG cai para valores de 30 a 50% abaixo do normal. A creatinina é gerada pela reação não enzimática da creatina e da fosfocreatinina musculares. Os níveis séricos são proporcionais à massa muscular do indivíduo. Assim, mulheres, crianças e indivíduos idosos ou com massa muscular reduzida podem apresentar creatinina sérica normal ou pouco elevada na vigência de queda significativa da FG. A depuração de creatinina, apesar de ser o método mais sensível e exato para a determinação da FG, também apresenta problemas na interpretação. À medida que a FG cai, a secreção tubular de creatinina aumenta, fazendo que a depuração de creatinina superestime de forma importante a real FG. Uma maneira de otimizar a dosagem de creatinina para o diagnóstico de lesão renal seria valorizar aumentos de creatinina (p. ex., acima de 0,3 mg/dL) em prazos relativamente curtos, como 48 horas, em vez de ater-se a valores absolutos acima dos níveis considerados normais. Da mesma forma, o uso de fórmulas para cálculo da FG deve ser incentivado, para chamar a atenção para a ocorrência de disfunção renal mesmo na presença de valores de creatinina dentro dos limites da normalidade.

Estudos experimentais e em humanos utilizaram a dosagem de enzimas tubulares renais (NAG, AAP etc.) como marcadores de lesão renal. Embora sensível, a elevação de enzimas urinárias é pouco específica e não obteve ampla aceitação na prática clínica. A excreção urinária de eletrólitos varia com a ingestão diária, tornando difícil a interpretação. Excreções urinárias inapropriadas de sódio, magnésio ou potássio podem indicar lesão tubular. A análise qualitativa da urina deve sempre ser realizada, pois, apesar de pouco específica, fornece informações preciosas de maneira relativamente simples e pouco invasiva. Por exemplo, densidade urinária baixa na desidratação ou pH urinário elevado na acidose sistêmica indicam lesão tubular. Proteinúria significativa indica lesão glomerular, aumento de células tubulares ocorre na necrose tubular aguda (NTA) e eosinofilúria é sugestiva de nefrite intersticial. Nos últimos anos, tem sido dada grande ênfase ao desenvolvimento de biomarcadores com capacidade de diagnosticar precocemente a lesão renal aguda após agressões isquêmicas ou nefrotóxicas. As moléculas com maior número de estudos no momento são lipocalina – ou NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) - e KIM-1 (kidney injury molecule-1).

Nefrotoxicidade de agentes anti-infecciosos

Agentes antibacterianos

Aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos são antibióticos bactericidas que se ligam pouco a proteínas plasmáticas e são excretados livremente por FG. Na luz do túbulo proximal, uma pequena parte da carga filtrada liga-se a receptores da membrana celular da região apical das células tubulares proximais e é transportada por pinocitose para o seu interior. No citoplasma, formam-se vesículas que se fundem com os lisossomos. A acidez do interior dos lisossomas faz os aminoglicosídeos assumirem a forma catiônica, aumentando a ligação com as camadas de fosfolípides e inibindo a função das fosfolipases. A interferência com o funcionamento das fosfolipases altera o ciclo normal de renovação das membranas fosfolipídicas e induz a formação de lisossomos secundários, contendo os chamados corpúsculos mieloides, estruturas lamelares ele-

trodensas formadas por membranas densamente compactadas e dispostas concentricamente. Estes mecanismos de transporte e acumúlo intracelular fazem que a concentração destas drogas no córtex renal seja de 10 a 100 vezes superior à plasmática. Após concentração no tecido renal, a excreção dos aminoglicosídeos é extremamente lenta, podendo durar meses.

Os mecanismos aventados para a nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos são interferência no funcionamento dos lisossomos, alterações na função mitocondrial, produção de radicais livres de oxigênio, inibição competitiva das reações citosólicas mediadas por cálcio e diminuição do coeficiente de ultra-FG. Estudos em modelos animais mostram dissociação entre a acumulação tecidual do aminoglicosídeo e a nefrotoxicidade.

Os aminoglicosídeos são causa frequente de nefrotoxicidade em ambiente hospitalar. Alterações renais clinicamente significativas podem ocorrer em 10 a 20% dos pacientes em uso destes antibiótiocos. Após duas semanas de uso esta porcentagem é ainda maior, podendo chegar a 50%. A forma clínica mais comum de apresentação de nefrotoxicidade dos aminoglicosieos é IRA não oligúrica, ocorrendo ao final da primeira semana de tratamento.

Além da queda de FG, os aminoglicosídeos causam disfunção tubular que pode causar poliúria, perda da capacidade de concentração urinária, enzimúria, glicosúria, aminoacidúria, hipomagnesemia, hipocalemia e hipocalcemia. O exame do sedimento urinário é pouco específico, podendo ocorrer leucocitúria, proteinúria e/ou cilindrúria. A interrupção do uso da droga se associa geralmente à recuperação da função renal, que pode durar semanas e ser incompleta. Os aminoglicosídeos podem provocar doença renal crônica estágio 5 em pacientes com doença renal prévia submetidos a tratamentos prolongados ou doses muito elevadas destas drogas. A elevação dos níveis séricos dos aminoglicosídeos é o método mais sensível para o diagnóstico precoce da nefrotoxicidade e antecede à elevação da creatinina sérica.

Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de nefrotoxicidade por aminoglicosídeos incluem tratamento prolongado, tratamentos consecutivos repetidos com este antibiótico, depleção de volume extracelular, gênero masculino, obesidade, doença renal prévia, uso simultâneo de outros agentes nefrotóxicos (vancomicina, cefalexina ou cefalotina, anfotericina B, ciclosporina, cisplatina, agentes de contraste radiológico, AINH) e furosemida; hipocalemia, hipomagnesemia, acidose, icterícia, idade avançada, choque e administração da droga durante o período de repouso noturno.

Estudos em modelos experimentais encontraram menor nefrotoxicidade com dose única da droga em vez da mesma quantidade administrada em doses repetidas, expansão de volume intravascular com cloreto de sódio, uso simultâneo de ticarcilina, suplementação oral de cálcio, suplementação de cloreto de potássio, indução de diabete, administração de ácido poliaspártico, alcalinização urinária, bloqueadores de canais de cálcio, administração de hormônio tireoidiano e depleção de fosfato.

A dose utilizada, o intervalo de administração, a duração do tratamento, a hipovolemia, a hipotensão e o uso associado de outros agentes nefrotóxicos são os fatores de risco mais comumente associados ao desenvolvimento de IRA por aminoglicosídeos na prática clínica. A menor dose e o tratamento mais curto compatíveis com sucesso terapêutico são a melhor forma de prevenção da nefrotoxicidade causada por tais antibióticos. As propriedades farmacocinéticas destas drogas levaram à formulação da hipótese de que a administração em dose única diária manteria a eficácia bactericida (que depende do pico sérico) e atenuaria a sua nefrotoxicidade (que é dependente da área sob a curva). De fato, estudos isolados e metanálises demonstraram que uma dose única diária de aminoglicosídeos, em vez de doses fracionadas, preveniu a nefrotoxicidade sem inibir o efeito bactericida do antibiótico. Demontrou-se que a administração de gentamicina e tobramicina em pacientes com infecções graves durante o período noturno (da meia-noite às 7h30 da manhã) provocou maior nefrotoxicidade que a administração destes aminoglicosídeos no período das 8h às 23h30.

Penicilinas

Penicilinas são excretadas pelo sistema tubular transportador de ácidos orgânicos e podem permanecer ligadas à membrana basal tubular. Nefrite intersticial aguda (NIA) tem sido descrita com o uso das penicilinas. A tríade "clássica" da NIA – febre, reação cutânea e eosinofilia – ocorre somente em 30% dos casos. A lesão ocorre, em geral, após uma ou duas semanas de administração da droga, e normalmente ocorre recuperação da função renal com a suspensão do antibiótico.

Cefalosporinas

A prevalência de IRA causada pelos membros de gerações mais recentes desta classe de antibióticos é muito pequena. Clinicamente, a lesão renal associada às cefalosporinas se manifesta por quadros de NTA ou, mais raramente, como NIA. Os casos de NTA ocorreram em pacientes graves, nos quais coexistiam vários outros fatores potencialmente lesivos ao rim, tornando questionável o papel das cefalosporinas como agente isolado da lesão renal. Doses elevadas de cefalosporinas de primeira geração (cefalotina, cefalexina), uso simultâneo de aminoglicosídeos e depleção de volume extracelular são fatores de risco para a nefrotoxicidade por estes antibióticos. As cefalosporinas de terceira e quarta gerações têm potencial nefrotóxico muito pequeno, causando elevação da creatinina sérica em aproximadamente 2% dos pacientes. As cefalosporinas podem provocar falsas elevações da creatinina sérica por interferir com a reação de Jaffé, utilizada por alguns laboratórios para determinação dos níveis deste marcador de função renal.

Vancomicina

A vancomicina é de excreção predominantemente renal e é pouco eliminada por diálise peritoneal e hemodiálise convencional. Quando foi introduzida na prática clínica, na década de 1960, provocava nefrotoxicidade significativa em até 25% dos casos. Esta nefrotoxicidade elevada foi atribuída a impurezas geradas durante o processo de fermentação da droga. Com a introdução de compostos com pureza superior a 90%, após 1980, a ocorrência de nefrotoxicidade com o uso isolado de vancomicina diminuiu, variando de 0 a 25% em estudos prospectivos. Apesar de terem diminuído os relatos de lesão renal associada à vancomicina, esta droga deve ser considerada nefrotóxica, e estudos recentes ainda detectam elevações significativas de creatinina em até 10% dos pacientes recebendo este antibiótico. A combinação de vancomicina e aminoglicosídeos em animais de experimentação apresenta sinergismo positivo em termos de nefrotoxicidade. Clinicamente, a combinação destes antibióticos pode provocar IRA em até 35% dos casos, prevalência até sete vezes superior àquela provocada pela vancomicina isoladamente.

Outros fatores que têm sido relacionados à maior frequência de nefrotoxicidade pela vancomicina são nível sérico da droga maior que 10 mg/L (até oito vezes mais nefrotoxicidade), idade (a nefrotoxicidade é muito rara em crianças), duração do tratamento maios longo que três semanas, creatinina basal elevada, desidratação, uso simultâneo de drogas vasoativas e infusão intermitente do antibiótico. NIA por vancomicina tem sido raramente descrita.

Polimixinas

Esta classe de antibióticos é extremamente eficiente contra bactérias Gram-negativas. Apesar de existirem cinco polimixinas (A, B, C, D e E), somente as polimixinas B e E (colistina) são usadas clinicamente. Elas são decapeptídeos catiônicos com peso molecular de 1.200 D. Na década de 1990, o aparecimento de inúmeras cepas de bactérias Gram-negativas multirresistentes (especialmente Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter baumannii) aumentou intensamente o uso destes antibióticos. As polimixinas estão disponíveis para uso parenteral como colistimetato sódico (colistina) e sulfato de polimixina B. A dosagem deve ser corrigida em pacientes com FG rebaixada. O efeito da diálise na eliminação é mal conhecido. A maioria das informações disponíveis sobre o uso clínico destas drogas vem de estudos com a colistina.

O desenvolvimento de nefrotoxicidade por polimiximas é caracterizado por aumento de creatinina. Já foram descritas oligúria, hematúria, proteinúria e cilindrúria associadas ao uso de polimixinas. A fisiopatologia da lesão renal é atribuída a alterações na permeabilidade da membrana celular que provocam edema e lise celular e, de fato, NTA já foi descrita em pacientes recebendo polimixina. Estudos mais antigos reportavam frequência de nefrotoxicidade de até 50% com as polimixinas. Muitos relatavam administração intramuscular de doses mais elevadas que as usadas atualmente.

Em estudo mais recente, a frequência de nefrotoxicidade por polimixina foi menor, de aproximadamente 22%. Creatinina basal elevada, necessidade de drogas vasoativas para manutenção da pressão arterial e abdome, pulmão, cateter ou corrente sanguínea como local de infecção foram os fatores de risco independentes identificados por regressão logística para o desenvolvimento de nefrotoxicidade por polimixina B neste estudo.

Os pacientes recebendo polimixinas devem sempre ter a creatinina sérica basal dosada antes do início do tratamento, e medidas frequentes e sequenciais da função renal devem ser feitas durante o tratamento, com correção da dose do antibiótico, se necessário. O uso simultâneo de outras drogas nefrotóxicas deve ser evitado ao máximo, e os pacientes devem estar hidratados antes e durante o tratamento com as polimixinas.

Rifampicina

IRA associada à rifampicina pode acontecer quando a terapia é interrompida, por dias ou meses, e reiniciada, embora alguns pacientes tenham apresentado lesão renal durante tratamento contínuo. O quadro clínico é peculiar, caracterizado por dor lombar, oligúria ou anúria de início abrupto, hematúria microscópica e hipertensão. Também podem ocorrer fenômenos sistêmicos (febre, náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia e mialgia). A lesão histológica mais frequente é a NIA, mas casos de NTA, também foram descritos glomerulonefrites crescênticas, depósitos intratubulares de pigmento, doença de cadeias leves e necrose de papila. Também podem ocorrer alterações tubulares isoladas, como acidose tubular renal, glicosúria, uricosúria, perda urinária exagerada de potássio e diabete insípido nefritogênico. Excreção urinária de imunoglobulinas de cadeia leve ocorre na maioria dos pacientes recebendo rifampicina, mesmo com função renal normal, sugerindo que a droga provoque manuseio tubular inadequado de proteínas ou alterações imunológicas. Estas alterações renais geralmente desaparecem com a suspensão do antibiótico, mas já foram descritos casos de doença renal irreversível causados por rifampicina.

Sulfametoxazol/trimetoprima

O sulfametoxazol, quando utilizado em doses elevadas no tratamento de infecção pulmonar por *Pneumocys*tis carinii, pode provocar lesão renal por cristalúria e formação de cálculos em função de seu metabólito ser pouco solúvel. Pode também causar IRA por reações de hipersensibilidade com diagnóstico histológico de NIA, com a presença ocasional de granulomas não caseosos. A trimetoprima pode causar elevação da creatinina sérica e hipercalemia, mesmo com FG normal, por interferência na secreção tubular de creatinina e transporte de potássio.

Quinolonas

NIA e vasculites têm sido descritos em pacientes recebendo quinolonas.

Agentes antifúngicos

Anfotericina B

A anfotericina B é produzida a partir do Streptomyces nodosus e age pela formação de complexos com as moléculas de esterol na membrana celular dos fungos, aumentando a permeabilidade e causando o rompimento da membrana. Os mesmos mecanismos que a tornam efetiva contra os fungos fazem com que seja tóxica para diversos tecidos, incluindo o rim. A droga se liga às moléculas de esterol das células epiteliais, aumentando a permeabilidade à água e aos solutos, provocando alterações estruturais e funcionais. Foram descritas em modelos animais vasoconstrição sistêmica e da arteríola aferente. Expansão volêmica com cloreto de sódio em ratos tratados com anfotericina previniu as alterações glomerulares, mas não as tubulares, indicando que os mecanismos de nefrotoxicidade hemodinâmica e tubular são diferentes.

Nefrotoxicidade ocorre em até 80% dos pacientes tratados com anfotericina. A lesão é dependente da dose diária e da dose cumulativa. Doses cumulativas maiores que 2 a 3 g invariavelmente provocam disfunção renal. Outros fatores de risco para nefrotoxicidade são idade avançada, gênero masculino, obesidade, lesão renal prévia, uso simultâneo de outras drogas nefrotóxicas (especialmente ciclosporina e amicacina), uso simultâneo de diuréticos, depleção salina, hipocalemia e hipomagnesemia. A anfotericina B causa lesão tubular direta (perda da capacidade de concentração e acidificação urinárias e perda urinária excessiva de eletrólitos) e alterações da hemodinâmica renal (aumento da resistência vascular renal, queda da FG e do fluxo plasmático renal). Clinicamente, a nefrotoxicidade da anfotericina B se manifesta por poliúria, hipocalemia, hipomagnesemia, acidose tubular distal e IRA não oligúrica, com diminuição da FG. O quadro geralmente ocorre após alguns dias do início do uso da droga, porém pode surgir após semanas de tratamento. O exame de urina é pouco característico, podendo ocorrer hematúria, leucocitúria, células tubulares, proteinúria e cilindros. O quadro histológico é de NTA com dilatação tubular, necrose e calcificação dos túbulos proximais e distais e vacuolização de pequenas e médias artérias e arteríolas. As alterações de função renal são usualmente reversíveis com a suspensão da droga.

A medida de prevenção de nefrotoxicidade pela anfotericina B mais eficaz é a expansão de volume extracelular. Estudos clínicos mostraram prevenção, e mesmo
recuperação, da queda da FG induzida por anfotericina
com o uso de suplementação de cloreto de sódio. Desde
que as condições clínicas do paciente permitam, se recomenda a administração de 1 L de solução de cloreto de
sódio a 0,9%, começando um dia antes ou no dia do início do tratamento com anfotericina, como medida básica de prevenção. Esta manobra, no entanto, não previne
as alterações tubulares, e pacientes recebendo solução salina apresentaram hipocalemia mais pronunciada que os
pacientes que não utilizaram esta estratégia.

Outra forma para minimizar a nefrotoxicidade da anfotericina é a manipulação das formulações farmacológicas para a administração. A anfotericina é extremamente hidrófoba e o veículo normalmente utilizado na preparação da droga (deoxicolato de sódio) é nefrotóxico. Trabalhos clínicos e em modelos experimentais mostraram menores alterações hemodinâmicas e tubulares quando a anfotericina foi diluída em soluções de lipídios utilizadas para nutrição parenteral, em vez de soro glicosado. Da mesma forma, novas formulações comerciais foram desenvolvidas com o intuito de diminuir a toxicidade sem perda de eficácia. As disponíveis para uso clínico são a anfotericina em complexo lipídico, a anfotericina em dispersão coloidal e a anfotericina em preparação lisossomal. Estas preparações parecem ser menos tóxicas que a formulação convencional do antibiótico, mas apresentam custo mais elevado. Entre as três, a preparação lisossomal reuniu o maior número de evidências que comprovaram redução significativa da nefrotoxicidade sem prejuízo da eficácia.

Agentes antivirais

Aciclovir

O aciclovir é excretado de forma inalterada pelos rins, em parte por FG e, principalmente, por secreção tubular proximal. Nefrotoxicidade é descrita em até 16% dos pacientes tratados com este agente antiviral, se manifestando usualmente como IRA não oligúrica, que se instala no primeiro ou segundo dia de tratamento. Podem ocorrer cólica renal, náuseas, vômitos, hematúria e leucocitúria. Embora a diálise seja eventualmente necessária, o quadro de IRA é comumente reversível com a interrupção da droga e a hidratação do paciente. A ocorrência de nefrotoxicidade está relacionada à dose, à velocidade e à via de administração, ao estado de hidratação e à função renal prévia do paciente, bem como ao uso simultâneo de outros agentes nefrotóxicos. Infusões endovenosas rápidas de doses maiores que 500 mg/m², níveis séricos superiores a 20 mg/mL e depleção de volume intravascular são os fatores de risco mais importantes para a IRA causada pelo aciclovir.

A patogênese da lesão renal ainda não está inteiramente esclarecida. A baixa solubilidade da droga e a cristalúria em pacientes tratados com aciclovir levaram à hipótese de que a nefrotoxicidade seria causada por precipitação intratubular da droga. Descrições histológicas da lesão são raras e não comprovaram de forma definitiva cristais obstruindo a luz tubular. Trabalhos em modelos experimentais demostraram que o aciclovir pode causar lesão renal associada a alterações tubulares proximais e distais. O aciclovir pode causar poliúria, fosfatúria e hipofosfatemia, perda urinária aumentada de sódio e potássio e resistência à ação do hormônio antidiurético, sugerindo que a gênese da IRA causada por aciclovir seja bem mais complexa que simplesmente obstrução intratubular. A prevenção da lesão deve ser feita pela hidratação adequada antecedendo o uso da droga e evitando-se infusões endovenosas rápidas (em menos de 60 minutos).

Foscamet

O foscarnet não é metabolizado, depositando-se no esqueleto e excretado de forma inalterada na urina. É extremamente nefrotóxico, causando IRA em quase 70% dos pacientes tratados. O fato de ser utilizado em doen-

tes graves, muitas vezes recebendo administração simultânea de outros agentes nefrotóxicos, pode explicar em parte a alta taxa de nefrotoxicidade. No entanto, em um estudo retrospectivo envolvendo 56 pacientes em uso de forscanet, foi demonstrado que 40% dos que desenvolveram IRA não estavam utilizando outras drogas nefrotóxicas, confirmando o potencial de lesão renal. Esta costuma manifestar-se por elevação da creatinina sérica durante a primeira semana de tratamento, e pode evoluir para IRA grave, necessitando de diálise, em 10 a 15% dos pacientes. Foscarnet também causa hipomagnesemia e acidose tubular renal, e já foram descritos quadros de poliúria grave (7 a 8 L/dia), indicando lesão tubular. A interrupção da droga faz que ocorra melhora total ou parcial da função renal, que pode demorar até meses. Os poucos resultados anatomopatológicos disponíveis mostram NTA grave ou fibrose intersticial e deposição de cristais no tufo glomerular. A etiopatogenia da disfunção renal causada pelo foscarnet ainda não está esclarecida. Como ocorre com outros agentes nefrotóxicos, desidratação, lesão renal prévia e uso simultâneo de outras drogas nefrotóxicas potencializam a ocorrência de IRA por foscarnet. Em um estudo prospectivo, a administração de 2,5 L/dia de cloreto de sódio, antes e durante a administração da droga, reduziu drasticamente a ocorrência de nefrotoxicidade.

Inibidores da protease (indinavir e ritonavir)

Aproximadamente 20% do indinavir é excretado de forma inalterada na urina. É pouco solúvel em água, causando precipitação intrarrenal ou em vias urinárias, com formação de cristais. A cristalúria pode ser assintomática ou se apresentar clinicamente com dor lombar, litíase renal, cólica nefrética, disúria ou urgência miccional. Os cálculos de indinavir não foram visualizados em radiografias abdominais ou tomografias computadorizadas (TC) em aproximadamente metade das vezes. IRA oligúrica, elevação de creatinina, NIA e proteinúria têm sido descritas em pacientes utilizando esta droga. É provável que a etiopatogenia da lesão esteja ligada à precipitação da droga no parênquima renal. O fator de risco mais importante para a nefrotoxicidade do indinavir é a desidratação. Pacientes tratados com indinavir devem ser orientados a ingerir 1 a 2 L de fluido por dia, previamente à ingestão da droga, para prevenção da lesão renal.

Nefrotoxicidade também foi descrita com o ritonavir, ocorrendo precocemente (até três dias após a introdução do medicamento) e se manifestando por elevação de creatinina ou IRA dependente de diálise. Os mecanismos etiopatogênicos e a repercussão estrutural da lesão renal são pouco conhecidos.

Nefrotoxicidade do meio de contraste radiológico

A frequência da nefrotoxicidade atribuída ao uso do contraste radiológico varia de 0 a 90%. Essa enorme va-

riação se deve a grande heterogeneidade dos estudos e as particularidades das populações estudada; diferenças na definição de IRA, intervalo de tempo transcorrido entre o uso do contraste e o estudo da função renal e diferenças de sensibilidade e especificidade dos métodos usados para avaliar as alterações renais. Considerando-se que aproximadamente 10 milhões de procedimentos com o uso de contraste radiológico são realizados anualmente nos Estados Unidos, mesmo a incidência de 0,1% implicaria em 10.000 casos de nefropatia por contraste/ano. A análise dos pacientes atendidos pelo Grupo de IRA do HCFMUSP na década de 1990 revelou que o contraste, isoladamente ou em associação com outras drogas, foi responsável por aproximadamente 9% de todos os casos de IRA e por aproximadamente 25% dos casos de IRA causada por agentes nefrotóxicos.

O rim normal é extremamente resistente à ação lesiva do contraste, e modelos animais foram obtidos apenas quando outros mecanismos de agressão renal, como insuficiência cardíaca, desidratação, hipercolesterolemia ou indometacina, foram somados à administração da droga. A gênese da lesão renal parece ser multifatorial. Os principais mecanismos envolvidos na patogênese são alterações hemodinâmicas, lesão das células tubulares e obstrução intraluminal. A administração de contraste induz à resposta bifásica na vasculatura renal. Ocorre vasodilatação precoce e fugaz, seguida por vasoconstrição prolongada e queda do fluxo plasmático renal e da FG. Este fenômeno parece ser dependente do íon cálcio, pois pode ser inibido por bloqueadores de canais de cálcio, mas não por alfabloqueadores. O sistema das prostaglandinas também pode estar envolvido. Estudos experimentais identificaram diminuição no nível de prostaglandinas vasodilatadoras, e a vasoconstrição induzida pelo contraste foi agravada pela indometacina. Outros possíveis mediadores de lesão são a adenosina, pois teofilina previne a vasoconstrição induzida pelo contraste, e a liberação aumentada de endotelina, que tem sido demonstrada tanto em modelos animais como clinicamente após o uso de contraste. Demostrou-se potencialização da nefrotoxicidade do contraste por meio do bloqueio da formação de óxido nítrico ou da proteção com o uso de L- -arginina em modelos animais. As evidências de lesão tubular direta induzida pelo contraste são a enzimúria em pacientes e modelos animais e as perturbações na respiração celular em modelos de nefrotoxicidade de contraste in vitro. Outros mecanismos possíveis de lesão tubular são a precipitação intraluminal de proteínas de Tamm-Horsfall, de cristais de oxalato ou urato após a infusão de meio de contraste.

A alteração da estrutura renal provocada pelo contraste é mal caracterizada devido à ausência de estudos anatomopatológicos adequados. Vacuolização citoplasmática de células tubulares proximais (nefrose osmótica) foi encontrada retrospectivamente em 20% das biópsias de pacientes que utilizaram contraste iodado de alta osmolaridade. Esta alteração estava presente tanto em pacientes com função renal rebaixada como naqueles com função renal normal e, portanto, não parece ser específica da nefrotoxicidade do contraste. Lesões compatíveis com NTA já foram encontradas em pacientes com nefropatia por contraste, e necrose da porção espessa ascendente medular da alça de Henle foi descrita em animais submetidos à infusão de meio de contraste.

A incidência da nefropatia por contraste está intimamente ligada aos fatores de risco para o desenvolvimento. Entre estes, o mais importante é doença renal crônica prévia. Diabete também tem sido considerado fator de risco independente para a nefropatia por contraste. No entanto, estudos prospectivos não encontraram maior incidência de nefrotoxicidade em pacientes diabéticos com função renal normal quando comparados a não diabéticos. Por outro lado, o risco de nefrotoxicidade e a gravidade da lesão renal são claramente majores em diabéticos com função renal rebaixada. Outros fatores de risco que têm sido associados ao desenvolvimento de nefrotoxicidade pelo contraste são idade avançada, depleção de volume intravascular, insuficiência cardíaca, infusão de volume de contraste maior que 125 mL, exposição repetida ao contraste, uso simultâneo de outras drogas nefrotóxicas, proteinúria, hiperuricemia, hepatopatia e mieloma múltiplo.

O quadro clínico da nefropatia por contraste varia de alterações discretas na função renal a IRA dependente de diálise. A lesão se manifesta por elevação da creatinina sérica 48 a 72 horas após a injeção do contraste, com volta aos valores basais após sete a dez dias. Casos de IRA prolongada, com duração de duas a quatro semanas, foram descritos. O exame do sedimento urinário é pouco específico e a fração de excreção de sódio pode ser baixa (< 1%).

A magnitude da lesão renal causada pelo contraste está relacionada aos fatores de risco, especialmente à função renal basal do indivíduo. Pacientes com função renal normal ou pouco alterada antes da administração do contraste podem apresentar quedas da FG de até 30%, com elevações discretas ou moderadas da creatinina sérica, sem oligúria, necessidade de diálise ou outras repercussões clínicas. Por outro lado, indivíduos com déficit moderado a grave da função renal, e particularmente indivíduos diabéticos com grau avançado de lesão renal, podem desenvolver IRA grave, oligúrica e diálise-dependente após o contraste. Esta lesão pode ser irreversível (na nossa casuística, isto tem ocorrido em aproximadamente 4% dos casos), determinando a inclusão do paciente em programa crônico de diálise.

Prevenção da nefropatia por contraste

Em pacientes de alto risco, os exames contrastados devem ser substituídos, sempre que possível, por outros métodos diagnósticos. Neste sentido, é vital a identificação adequada destes pacientes e o questionamento das reais necessidade e da utilidade do exame.

É essencial assegurar-se de que indivíduos com risco elevado para nefrotoxicidade pelo contraste estejam adequadamente hidratados antes da realização do exame. A principal medida para a prevenção da nefropatia por contraste é a expansão do volume extracelular. Esta expansão deve ser feita com solução salina (SF 0,9% 1 mL/kg/hora), devendo ser iniciada por volta de 12 horas antes do procedimento e mantida por aproximadamente 12 horas após a infusão do contraste. O objetivo desta expansão é tanto evitar a nefrotoxicidade como minimizá-la ao máximo em pacientes de alto risco, evitando a necessidade de diálise ou a instalação de lesão renal irreversível. Outras medidas universalmente preconizadas para pacientes de alto risco são: utilizar a menor quantidade possível de contraste, evitar a exposição repetida em intervalos curtos e suspender a utilização de drogas nefrotóxicas e/ou com potencial de causar alterações hemodinâmicas renais (AINH, ciclosporina etc.).

Os contrastes não iônicos, de baixa osmolalidade, causam menos reações alérgicas e alterações cardiovasculares. A eficácia em relação à redução da incidência de nefrotoxicidade foi demonstrada de maneira significativa apenas em pacientes diabéticos com insuficiência renal prévia. Outra opção de contraste radiológico introduzida na prática clínica foi o contraste isosmolar. Alguns estudos têm demonstrado menor nefrotoxicidade deste contraste quando utilizado em pacientes de alto risco de IRA.

A manutenção de alto fluxo urinário por meio de furosemida e/ou manitol é medida profilática que já foi recomendada. No entanto, trabalhos prospectivos não só não demonstraram proteção com diuréticos como encontraram piora da função renal em pacientes que os utilizaram. A utilização destas drogas pode ser deletéria se ocorrer desidratação por diurese excessiva associada à reposição volêmica inadequada, e em associação com contraste não é indicado.

Estudos clínicos e em modelos experimentais demontraram proteção contra a nefrotoxicidade do contraste por dopamina, bloqueadores dos canais de cálcio, antagonistas da adenosina, fator atrial natriurético, prostaglandina E1, L-arginina e N-acetilcisteína. Tentativas de reduzir a nefrotoxicidade em pacientes com lesão renal prévia com a retirada do meio de contraste por hemodiálise imediatamente após o uso são controversas.

A N-acetilcisteína, um captador de radicais livres com propriedades vasodilatadoras, parece apresentar efeito protetor contra a nefropatia por contraste radiológico e tem sido utilizada em modelos animais e ensaios clínicos. A associação de hidratação com soro fisiológico e N-acetilcisteína 600 mg duas vezes/dia, por dois dias, iniciando no dia anterior ao exame, mostrou proteção contra a nefrotoxicidade do contraste em ensaios clínicos.

Outra medida usada na prevenção da nefrotoxicidade por contraste é a expansão volêmica com solução à base de bicarbonato de sódio. A hipótese para o potencial benefício da infusão de bicarbonato seria que a alcalinização do fluido tubular reduziria a geração dos lesivos radicais hidroxil. Apesar de resultados clínicos iniciais animadores, estudos recentes não tem demonstrado o benefício da alcalinização urinária na prevenção da nefrotoxicidade pelo contraste radiológico.

Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não hormonais

Os efeitos colaterais mais comuns dos AINH são gastrintestinais, porém a grande disseminação fez com que os efeitos nefrotóxicos também se tornassem evidentes. Estudos populacionais demonstraram claramente que indivíduos em uso de AINH na comunidade têm chance mais elevada de desenvolver IRA. Em uma série de 393 pacientes com IRA seguidos pelo Grupo de IRA do HC-FMUSP, os AINH estiveram envolvidos na etiopatogenia da lesão renal de pelo menos 6% dos casos. Estas drogas podem determinar diferentes tipos de lesão renal, desde alterações funcionais até lesões estruturais irreversíveis em tecido renal.

IRA mediada hemodinamicamente

É a manifestação de nefrotoxicidade mais comumente associada aos AINH. Está ligada à capacidade de inibição da cicloxigenase e consequente diminuição da síntese renal de prostaglandinas. Em condições normais de volemia e fluxo sanguíneo renal as prostaglandinas têm participação reduzida na manutenção da função renal. No entanto, quando substâncias vasoconstritoras intrarrenais, como angiotensina II, catecolaminas e hormônio antidiurético, são liberadas, a produção de prostaglandinas vasodilatadoras se torna fundamental para a modulação do tônus vascular renal e a adequação da FG. Nesta situação, o bloqueio da síntese de prostaglandinas pelos AINH pode resultar em quedas dramáticas e abruptas da função renal.

As situações de risco para o desenvolvimento desta forma de nefrotoxicidade por AINH podem ser divididas em dois grandes grupos. No primeiro, os episódios de aumento de atividade vasoconstritora estão ligados a circunstâncias em que o volume sanguíneo efetivo absoluto ou relativo está diminuído. Enquadram-se neste grupo os pacientes com hemorragias, hipovolemias de causas diversas (diarreia, vômitos, excesso de ingestão alcoólica, exercício físico extenuante etc.), depletados em sal, em diuréticos, hipotensos, com insuficiência cardíaca congestiva, cirróticos (principalmente com ascite), nefróticos, sépticos e em pós-operatório (nos quais se somam os efeitos da anestesia com sequestros de volume no "terceiro espaço"). O segundo grupo engloba situações em que apesar de o volume sanguíneo estar normal ou mesmo elevado, as prostaglandinas são importantes para a manutenção da função renal. São os indivíduos com doença renal crônica, idosos, diabéticos, hipertensos, com quadros urológicos obstrutivos, em uso de outros agentes nefrotóxicos que provoquem vasoconstrição renal (contraste iodado, ciclosporina, tacrolimo) ou drogas que alterem a hemodinâmica renal, como os bloqueadores de enzima de conversão, os bloqueadores de receptor AT1 da angiotensina II e os bloqueadores de renina.

A IRA desencadeada pelos AINH nessas situações caracteriza-se por elevação abrupta dos níveis séricos de creatinina, oligúria, fração de excreção de sódio reduzida (< 1%) e sedimento urinário normal. Pode existir hipercalemia desproporcional ao nível de disfunção renal. A função renal costuma melhorar rapidamente com a suspensão do AINH. Necessidade de diálise é incomum, mas pode ocorrer, assim como evolução para lesão renal irreversível. Existem descrições de IRA após o uso endovenoso, oral ou mesmo tópico dos AINH. Os anti-inflamatórios que bloqueiam especificamente a COX₂ têm potencial nefrotóxico similar aos anti-inflamatórios não específicos.

IRA por nefrite intersticial aguda com síndrome nefrótica

Esta forma de lesão renal pelos AINH é rara. A proteinúria nefrótica costuma ocorrer em mais de 80% destes pacientes. Existem relatos de casos associados aos inibidores específicos da COX2. Quando IRA e proteinúria maciça se desenvolvem simultaneamente em pacientes usando AINH, deve-se sempre suspeitar de NIA. Os sintomas e sinais sistêmicos "clássicos" de NIA (febre, eosinofilia e erupção cutânea) estão presentes em menos de 20% dos casos. O exame de urina pode ser normal ou apresentar hematúria e leucocitúria, além de proteinúria. Manifestações extrarrenais são pouco frequentes, porém já foram descritos quadros de hepatite, vasculite, dor abdominal e diarreia. Geralmente ocorre resolução da IRA e da proteinúria com a suspensão da droga. Em alguns pacientes esta recuperação pode ser muito lenta, demorando meses. O resultado do uso de corticosteroides no tratamento destes pacientes é controverso, como em outros casos de NIA, e a indicação deve ser analisada individualmente.

Síndrome nefrótica sem IRA

Aproximadamente 10% dos pacientes que desenvolvem lesão renal com o uso de AINH podem apresentar quadros de síndrome nefrótica por glomerulopatia de lesões mínimas após uso prolongado da droga, sem nefrite intersticial ou IRA. A interrupção da droga se associa à remissão do quadro. A eficácia dos corticosteroides, nesta forma de lesão, é desconhecida.

Diclofenaco, fenoprofeno, cetoprofeno, ibuprofeno, tolmetim, piroxicam e sulindaco se associaram a casos de síndrome nefrótica nos quais o achado histológico foi glomerulonefrite membranosa. A interrupção do uso do AINH resultou em diminuição progressiva da proteinúria, porém esta persistiu por meses em alguns pacientes.

Insuficiência renal crônica

Existem dados consistentes que sugerem que pacientes que utilizaram AINH por tempo prolongado apresentam maior probabilidade de desenvolver doença renal crônica. A lesão se desenvolve após meses ou anos de ingestão continuada. Idade avançada, gênero masculino, insuficiência cardíaca e hipoperfusão renal têm sido aventadas como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de lesão renal crônica pelos AINH. É possível que mecanismos imunológicos desencadeados durante a fase aguda da nefrite intersticial causada pelos AINH continuem ativados cronicamente e somados aos efeitos de fatores de crescimento e citoquinas, produzam fibrose intersticial crônica. Até que estudos prospectivos mais completos sejam realizados, é prudente evitar o uso prolongado e regular destas drogas.

Necrose de papila renal já foi descrita em pacientes em uso de AINH. A isquemia da medula renal é considerada a alteração inicial na indução de necrose de papila, e os AINH provocam diminuição do fluxo sanguíneo medular por meio da ruptura do equilíbrio do tônus vascular induzido pelo bloqueio da cicloxigenase. Este fenômeno é ainda mais significativo em outras situações que alteram a circulação medular, como lesão intersticial crônica prévia ou pielonefrite.

Alterações eletrolíticas

As prostaglandinas inibem ativamente a reabsorção de sódio na alça de Henle, no túbulo distal e no ducto coletor medular e, atuando como vasodilatadores, aumentam a carga filtrada de sódio. Além disso, reduzem a hipertonicidade intersticial medular por meio de aumento do fluxo sanguíneo medular, diminuindo a reabsorção de água na porção descendente da alça de Henle. Isso provoca diminuição da concentração intraluminal de sódio e, consequentemente, diminui a reabsorção passiva de sódio na porção final da alça de Henle, que é impermeável à água. Assim, não causa surpresa que o uso de AINH frequentemente provoque retenção de sódio. Esse efeito é geralmente pouco relevante do ponto de vista clínico. No entanto, alguns indivíduos podem desenvolver importante balanço positivo de sódio, e pacientes com função cardíaca comprometida recebendo estas drogas devem ser alvo de atenção especial. Os AINH podem também induzir à resistência à ação de diuréticos, provavelmente por meio de mecanismos vasopressores.

As prostaglandinas participam dos mecanismos de diluição renal, modulando os efeitos do hormônio antidiurético. Os AINH podem alterar este equilíbrio, provocando retenção de água livre e hiponatremia. PGE₂ e PGI₂ são agonistas de renina e participam dos mecanismos que regulam a liberação de renina intrarrenal. Os AINH podem induzir ao balanço positivo de potássio por meio de hipoaldosteronismo hiporreninêmico, causando hipercalemia mesmo em pacientes com função renal normal. Em indivíduos diabéticos e em pacientes usando betabloqueadores, inibidores de enzima de conversão, bloqueadores de renina ou antagonistas de receptores de angiotensina II há risco considerável de hipercalemia com a administração de AINH.

Hipertensão

Os AINH podem causar elevação da pressão arterial, provavelmente pelos efeitos vasopressores e de retenção de sódio e água. Este aumento é geralmente modesto em pacientes normotensos e mais pronunciado em pacientes previamente hipertensos. Os indivíduos com maior suscetibilidade a este efeito colateral são aqueles com hipertensão associada à baixa atividade de renina plasmática (p. ex., idosos e indivíduos da raça negra). Os AINH podem interferir com o controle medicamentoso da hipertensão, especialmente em pacientes recebendo betabloqueadores ou diuréticos. Hipertensos tratados com vasodilatadores, clonidina ou bloqueadores dos canais de cálcio são menos suscetíveis aos efeitos hipertensores dos AINH. O efeito anti-hipertensivo dos inibidores da enzima de conversão parece ser pouco afetado por estas drogas. No entanto, já foi descrita deterioração da função renal após o uso concomitante destes agentes e AINH.

Nefrotoxicidade dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina, dos bloqueadores dos receptores AT1 de angiotensina II e dos bloqueadores de renina

Ironicamente, apesar de serem consideradas "nefroprotetoras", essas drogas podem desencadear lesão renal aguda. Em uma análise dos pacientes que apresentaram IRA no HCFMUSP, os inibidores da enzima de conversão estavam envolvidos em 6% dos casos.

A disfunção renal desencadeada por estes agentes está relacionada a condições fisiopatológicas em que a manutenção da FG é dependente do sistema renina-angiotensina. São situações em que o fluxo sanguíneo renal se apresenta comprometido e a pressão do capilar glomerular é preservada à custa de vasoconstrição da arteríola eferente, induzida pela ação da angiotensina II. Se o sistema renina-angiotensina for bloqueado e ocorrer redução significativa do fluxo sanguíneo renal por obstrução arterial, hipotensão, hipovolemia ou vasoconstrição fixa da arteríola aferente, a pressão do capilar glomerular diminuirá em função da vasodilatação de arteríola eferente. Como consequência da perda deste mecanismo de autorregulação, podem acontecer quedas dramáticas na FG.

A ocorrência de hipotensão ou hipovolemia em pacientes idosos, com doença renal crônica, usando diuréticos, depletados em sal, com insuficiência cardíaca ou usando agentes que provocam vasoconstrição intrarrenal é altamente sinérgica para o desenvolvimento de nefrotoxicidade por essas drogas. Por outro lado, sempre que ocorrer queda da função renal ou IRA após o uso de um bloqueador da enzima de conversão, bloqueador dos receptores AT₁ de angiotensina II ou bloqueador de renina, deve-se suspeitar de obstrução das artérias renais de grande ou pequeno calibre. Indivíduos com risco aumentado para desenvolver nefrotoxicidade por essas drogas devem ter a função renal basal avaliada cuidadosamente antes e logo após a introdução do medicamento.

O quadro clínico da IRA assoaciada a estas drogas é caracterizado por queda da FG, rapidamente revertida após a suspensão da droga, confirmando a natureza funcional da lesão. No entanto, pacientes com lesão renal prévia podem apresentar perda irreversível da função renal. Em pacientes anúricos ou com recuperação insatisfatória da função renal, a possibilidade de trombose de artéria renal deve ser considerada. Estes medicamentos podem causar hipercalemia grave em pacientes diabéticos, com doença renal crônica ou que estejam usando betabloqueadores, AINH ou diuréticos poupadores de potássio.

Muito raramente, os bloqueadores da enzima de conversão foram associados a casos de nefrite intersticial ou síndrome nefrótica por glomerulonefrite membranosa.

Nefrotoxicidade de agentes imunossupressores

Ciclosporina A

A ciclosporina A (CSA) começou a ser utilizada clinicamente no final da década de 1970. A introdução diminuiu de forma dramática a rejeição aguda em transplante de órgãos sólidos e medula óssea, melhorando a sobrevida precoce e de médio prazo dos enxertos, permitindo o uso de menores doses de corticosteroides e reduzindo a frequência de complicações agudas após um transplante de medula óssea. Posteriormente, o uso foi ampliado para o tratamento de diversas doenças autoimunes, tais como psoríase, asma brônquica, diabete de início recente, uveíte, síndrome de Sjögren, artrite reumatoide, policondrite, dermatite atópica, miastenia gravis, esclerose sistêmica, cirrose biliar primária e síndrome nefrótica.

Após a absorção, a maior parte da CSA liga-se às hemácias e às lipoproteínas, com apenas 5 a 10% circulando de forma livre no sangue. O principal local de metabolização da droga ativa é o fígado; 99% da dose absorvida é processada pelo sistema enzimático hepático do citocromo P-450, com a posterior formação de mais de dez metabólitos com diferentes atividades biológicas. Os metabólitos são excretados principalmente com a bile, com menos de 5% sendo eliminado por via urinária. A porcentagem de droga ativa encontrada na bile e na urina em condições normais é muito pequena, ao redor de 5% da dose administrada. As características farmacológicas da CSA fazem que seja necessária a correção da dose administrada em pacientes com insuficiência hepática, mas não em pacientes com insuficiência renal. Deve-se estar atento ao uso simultâneo deste imunossupressor e drogas que inibam o sistema do citocromo P-450, como diltiazem, verapamil, eritromicina e cetoconazol, pois pode ocorrer aumento da concentração sanguínea de CSA.

O principal efeito adverso associado à CSA é a nefrotoxicidade, que pode manifestar-se como lesão renal aguda (função retardada do enxerto renal, disfunção renal reversível e síndrome hemolítico-urêmica), como lesão renal crônica (doença renal crônica e fibrose renal progressiva), como hipertensão e como alterações eletrolíticas (hipercalemia, hipomagnesemia e hiperuricemia). A janela terapêutica da CSA é estreita, e a lesão renal pode acontecer mesmo com níveis séricos de droga considerados terapêuticos. Desta forma, a dosagem da concentração sérica de CSA não é suficientemente sensível ou específica para auxiliar no diagnóstico de nefrotoxicidade. Talvez os efeitos imunossupressores e nefrotóxicos desta droga não possam ser dissociados. A utilização de métodos sensíveis de avaliação da função renal mostra que mesmo doses clínicas ou farmacologicamente relevantes de CSA causam graus variados de alteração na hemodinâmica renal, com queda do fluxo sanguíneo renal e da FG. O diagnóstico de nefrotoxicidade aguda por CSA deve ser reservado para situações em que o comprometimento renal for de natureza funcional e reversível, sem alterações histológicas significativas no tecido renal. Por outro lado, o diagnóstico de nefrotoxicidade crônica deve ser usado em situações em que a queda da FG associa-se a alterações estruturais irreversíveis no parênquima renal (fibrose intersticial em faixas). A nefrotoxicidade crônica da CSA pode evoluir para doença renal crônica estágio 5.

Nefrotoxicidade de agentes anticancerígenos

Cisplatina

Este eficiente composto antitumoral age inibindo a síntese do DNA. É a droga antineoplásica mais amplamente usada para o tratamento de tumores sólidos, particularmente os de testículo, ovário, cabeça, pescoço, bexiga e pulmão. A eficácia terapêutica é correlacionada com a dose empregada. Mais de 90% da dose administrada de cisplatina circula ligada a proteínas plasmáticas. A sua molécula tem peso molecular reduzido e carga elétrica neutra, o que faz com que a fração livre seja filtrada pelos glomérulos. O rim, além de ser o principal responsável pela excreção desta droga, é também o mais importante local onde se acumula. De fato, a concentração cortical renal de cisplatina é cerca de seis vezes maior que a encontrada em qualquer outro tecido do organismo.

O principal efeito adverso da cisplatina é a nefrotoxicidade, que se caracteriza por ser dose-dependente. A lesão renal usualmente tem caráter progressivo, embora a diminuição abrupta e importante da FG também possa ocorrer após administração da dose inicial da droga. A lesão renal causada pela cisplatina se caracteriza pelo caráter bifásico. Inicialmente, o túbulo proximal é afetado, enquanto o fluxo sanguíneo renal e a FG são poupados. A lesão tubular é observada entre 24 a 48 horas após a infusão da cisplatina e se manifesta por diminuição da reabsorção tubular proximal de sódio e água, queda da osmolalidade urinária, enzimúria e proteinúria de origem tubular. A poliúria induzida pela cisplatina é atenuada pela administração de hormônio antidiurético e pode ser inibida pelo ácido acetilsalicílico, sugerindo que o sistema das prostaglandinas participe na geração. Podem ocorrer aminoacidúria, hipocalemia, hiperfosfatúria e magnesiúria, causando hipomagnesemia. Esta última é a alteração eletrolítica mais frequente e com a maior implicação clínica nos pacientes tratados com esta droga. Após 72 a 96 horas da infusão da cisplatina ocorrem alterações da hemodinâmica renal e piora da poliúria. A FG e o fluxo plasmático renal caem de forma importante ao mesmo tempo em que ocorre aumento da resistência vascular renal. As alterações renais causadas pela cisplatina podem ser irreversíveis, causando doença renal crônica caracterizada por queda permanente da FG, além de hipomagnesemia e hipocalcemia persistentes. A exposição repetida à cisplatina se associa ao desenvolvimento de fibrose tubulointersticial progressiva. Finalmente, cisplatina pode causar síndrome hemolítico-urêmica grave.

Diversas abordagens têm sido tentadas para prevenir ou minimizar a lesão renal induzida pela cisplatina. A infusão rápida da droga está associada à maior incidência de nefrotoxicidade, portanto se recomenda administrar a cisplatina de forma contínua e lenta. Verapamil e bloqueadores da enzima de conversão da angiotensina foram inefetivos em prevenir a lesão renal por cisplatina, enquanto o uso de fator atrial natriurético conferiu proteção parcial. Outro fator claramente associado à nefrotoxicidade da cisplatina é a dose de droga utilizada. Doses acima de 33 mg/m²/semana sempre provocam efeitos colaterais. A utilização de hidratação vigorosa e otimizada associada à manutenção de débito urinário elevado minimiza os efeitos lesivos da droga sobre o rim, permitindo o emprego de doses maiores de cisplatina (até 100 mg/m²). Recomenda-se iniciar a expansão volêmica com solução salina, se possível no ritmo de 100 a 200 mL/minuto, 6 a 12 horas antes da infusão de cisplatina e mantê-la por mais 6 a 12 horas após o final da administração. O objetivo é alcançar diurese ao redor de 100 a 200 mL/ minuto durante este período.

Metotrexato

Esta droga antitumoral e o seu principal metabólito, o 7-hidroximetotrexato, são eliminados por via renal, por meio de FG e secreção tubular. Ambos são pouco solúveis, principalmente no pH urinário ácido. A utilização de doses elevadas de metotrexato tem sido associada à lesão renal aguda em 10 a 30% dos pacientes. Os mecanismos aventados para nefrotoxicidade são deposição intratubular da droga e/ou seus metabólitos ou lesão tubular direta. Este segundo mecanismo tem como evidências o fato de o metotrexato causar enzimúria e proteinúria tubular e o achado histopatológico de NTA sem presença de depósitos intratubulares da substância. As manobras recomendadas para a prevenção da nefrotoxicidade pelo metotrexato são a alcalinização da urina e a manutenção de débito urinário acima de três litros por dia. Deve-se evitar fortemente o uso simultâneo deste agente antitumoral com outras drogas nefrotóxicas. Mesmo doses baixas de metotrexato causaram queda significativa da FG em pacientes com artrite reumatoide recebendo AINH.

Nefrotoxicidade de peçonhas animais

Serpentes

Entre as mais de 3.000 espécies de serpentes existentes no mundo, 10 a 14% são consideradas peçonhentas. A Organização Mundial de Saúde calcula que ocorram anualmente aproximadamente 125.000 mortes entre 2.500.000 acidentes com serpentes peçonhentas no mundo. No Brasil, ocorrem 20.000 acidentes por serpentes peçonhentas por ano, o que dá a incidência média de 13,5 acidentes/100.000 habitantes, com letalidade ao redor de 0,45%. São quatro os gêneros de serpentes peçonhentas no Brasil: Bothrops (jararaca, jararacuçu, urutu, caiçara etc.), Crotalus (cascavel), Lachesis (surucucu, surucutinga) e Micrurus (corais verdadeiras).

IRA é uma das principais complicações e importante causa de óbito para pacientes que sobrevivem à ação inicial da peçonha. As serpentes que provocam IRA com maior frequência são a Vipera russelli, na Ásia, e os gêneros Bothrops e Crotalus na América do Sul. Vários mecanismos têm sido relacionados como possíveis participantes da gênese da lesão renal. Entre eles relacionam-se nefrotoxicidade direta da peçonha, miólise, hemólise, hipotensão, coagulação capilar glomerular, ação tóxica sobre as células endoteliais e da musculatura lisa dos vasos, reações de hipersensibilidade à toxina ou ao soro antiofídico e intensa atividade inflamatória sistêmica desencadeada pela peçonha. O achado histológico mais frequente nos pacientes com IRA associada a acidente ofídico é a NTA. Outras alterações, como necrose cortical, NIA, lesões glomerulares, arterite, necrose de papila, síndrome hemolítico-urêmica e síndrome nefrótica, foram raramente descritas.

Bothrops

As serpentes do gênero Bothrops compreendem mais de 30 espécies distribuídas do sul do México até a Argentina e o Brasil. São responsáveis por 90% dos acidentes ofidicos no nosso país. A peçonha botrópica possui atividade proteolítica, coagulante e hemorrágica. Causa destruição tecidual no local da picada, promove a liberação de substâncias hipotensoras em nível sistêmico, ativa a cascata de coagulação, provocando sangramentos e incoagulabilidade sanguínea por consumo de fibrinogênio e lesa a parede vascular por meio de ação direta.

A frequência descrita de IRA após acidente botrópico varia de 1,6 a 38,5%. Vários fatores têm sido aventados para explicar esta heterogeneidade de frequências, como idade do paciente, tamanho e espécie da serpente, quantidade de peçonha inoculada, intervalo entre o acidente e a administração do soro antiofídico e a quantidade e a via de administração do soro. A IRA ocorre precocemente (horas a poucos dias) e é frequentemente grave e oligúrica. Diferentes estudos descrevem a necessidade de diálise variando entre 33 a 75% dos casos. A lesão anatomopatológica renal mais frequente observada é

a NTA, embora casos de necrose cortical bilateral, nefrite intersticial e glomerulonefrite aguda com proliferação mesangial também tenham sido descritos. A letalidade descrita na IRA após envenenamento botrópico é expressiva, variando de 13 a 19%.

Os mecanismos aventados para o desenvolvimento de lesão renal após acidente botrópico são nefrotoxicidade direta da peçonha, coagulação intraglomerular, hemoglobinúria, mioglobinúria e hipotensão. O fato de a peçonha ser de excreção renal e a precocidade do surgimento de IRA após o acidente apoiam a hipótese de nefrotoxicidade direta. A adição da peçonha à suspensão de túbulos proximais isolados de rato causa toxicidade direta nas células tubulares, que é prevenida pelo acréscimo prévio ou simultâneo de soro antibotrópico à suspensão. A administração endovenosa de peçonha botrópica em ratos provoca deposição de microtrombos de fibrina nos capilares glomerulares associada à diminuição da FG e do fluxo sanguíneo renal. Trombos intraglomerulares de fibrina foram encontrados em autópsias de pacientes ou em casos de necrose cortical após acidente botrópico. É provável que a isquemia causada pela deposição de microtrombos glomerulares cause desde IRA reversível até necrose cortical focal ou total, em função da quantidade de peçonha injetada e da velocidade com que esta alcança a circulação sanguínea. A peçonha botrópica possui propriedades hemolíticas in vitro, e a inoculação endovenosa ou intraperitoneal causa hemólise em ratos. Da mesma forma, existem descrições clínicas da ocorrência de anemia e hemólise após acidentes com Bothrops.

É possível que a ocorrência de hemoglobinúria contribua para a etiopatogenia da lesão renal causada pela peçonha botrópica, potencializando a vasoconstrição intrarrenal e a coagulação glomerular e provocando nefrotoxicidade tubular direta. Finalmente, hipotensão ou choque são eventos raros após acidente botrópico e, embora a peçonha botrópica cause lesão local importante, não possui ação miotóxica sistêmica, o que faz com que seja pouco provável que estes fatores sejam relevantes para o desenvolvimento da IRA associada ao acidente com *Bothrops*.

Crotalus

A cascavel sul-americana pertence à família Viperidae, subfamília Crotalinae, gênero Crotalus e está representada no Brasil por apenas uma espécie, a Crotalus durissus, distribuída em cinco subespécies, as principais são a Crotalus durissus terrificus e a Crotalus durissus collilineatus. Estas serpentes são responsáveis por aproximadamente 9% dos acidentes ofídicos em nosso meio. A peçonha é a mais tóxica entre as serpentes peçonhentas brasileiras, com letalidade de 72% nos casos não tratados e de 5% nos casos em que há soroterapia. A peçonha crotálica tem efeito multifatorial, afetando vários sistemas e órgãos e causando neurot-, mio- e nefrotoxicidades e ação coagulante.

O quadro clínico do acidente crotálico compreende manifestações locais discretas e manifestações sistêmicas graves. Ptose palpebral, visão turva e/ou dupla, oftalmoplegia e flacidez da musculatura da face são exemplos da atividade neurotóxica da peçonha crotálica. A ação miotóxica é caracterizada pela mialgia generalizada e mioglobinúria, manifestações decorrentes do importante quadro de rabdomiólise desenvolvido neste tipo de acidente. A ação coagulante, causada pela enzima similar à trombina, produz incoagulabilidade sanguínea com afibrinogenemia em 40 a 50% dos casos, embora sangramentos sejam raros.

IRA é a principal complicação nos indivíduos que sobrevivem às ações iniciais da peçonha, é considerada a principal causa de óbito nestes acidentes. Apesar de o acidente crotálico ser aproximadamente dez vezes menos frequente do que o botrópico, o número total de casos de IRA reportado com os dois tipos de serpente é semelhante. A frequência de IRA após acidente crotálico varia de 10 a 29%. Os fatores de risco independentes identificados para o desenvolvimento de IRA em nível clínico são demora em receber o soro antiofídico (intervalo maior que duas horas entre o acidente e a administração adequada de soro), nível da rabdomiólise (CPK maior que 2.000 UI/L na admissão hospitalar) e idade menor que 12 anos. A IRA surge de forma precoce (horas após o acidente) e é frequentemente oligúrica e diálise-dependente. A alteração de estrutura renal mais frequentemente encontrada é NTA, embora também existam relatos de desenvolvimento de NIA. Estudos experimentais em ratos evidenciaram como prováveis fatores etiopatogênicos para o desenvolvimento da lesão renal rabdomiólise e mioglobinúria, toxicidade direta contra as células tubulares e vasoconstrição renal.

Artrópodes peçonhentos

IRA grave tem sido descrita na América Latina após acidentes com abelhas e vespas, lagartas do gênero Lonomia e aranhas do gênero Loxosceles.

Em 1957, rainhas de abelhas africanas escaparam de um laboratório de pesquisa em Ribeirão Preto (SP) e hibridizaram colmeias de abelhas europeias originando as abelhas "africanizadas". Embora a composição da peçonha das abelhas europeias e africanizadas seja quase igual, as abelhas africanizadas atacam após provocações mínimas, com grande número de insetos e com grande intensidade e persistência. O quadro clínico destes acidentes está condicionado à quantidade de peçonha inoculada. Acidentes com centenas de picadas afetam simultaneamente vários órgãos e sistemas e podem ser mortais. Os pacientes desenvolvem hemólise, rabdomiólise, lesão hepática, queda de plaquetas, alterações do sistema de coagulação, sangramentos, necrose de células cardíacas, alterações dos sistemas cardiovascular e pulmonar e IRA. Estudos em ratos sugerem que os possíveis mecanismos de lesão renal sejam mioglobinúria, vasoconstrição renal e nefrotoxicidade direta da peçonha. Quando se realizou análise de tecido renal encontrou-se NTA.

A peçonha das lagartas das mariposas do gênero Lonomia provoca fibrinólise direta e/ou ativação do sistema de coagulação, com ação semelhante ao fator X ativado ou à calicreína. O contato com a hemolinfa destas lagartas provoca dor e reação local imediata e, após algumas horas, distúrbios de coagulação e síndromes hemorrágicas graves. No Brasil, os acidentes foram descritos inicialmente na região Norte, com mortalidade de até 38%, e em seguida em número crescente nas regiões Sul e Sudeste do país. IRA ocorre em até 5% dos pacientes e hematúria micro- ou macroscópica é frequente nestes acidentes. A IRA pode ser grave, oligúrica e dependente de diálise e existem casos em que não houve recuperação da função renal. Os possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de IRA são contatos com colônias de lagartas, contato nas mãos e sangramento. A realização de biópsia renal evidenciou sinais de isquemia glomerular ou NTA. A administração precoce de soro antilonômico diminui os efeitos tóxicos desta peçonha.

A peçonha das aranhas do gênero Loxosceles pode provocar necrose tecidual tardia no local da picada e/ou fenômenos sistêmicos como rabdomiólise, hemólise, icterícia, alterações no sistema de coagulação com fenômenos hemorrágicos e IRA. Não existe correlação entre a gravidade dos fenômenos locais e sistêmicos. Pacientes com lesão cutânea discreta podem apresentar hemólise grave e IRA, que é a principal causa de mortalidade nestes acidentes. Os prováveis mecanismos deflagradores da lesão renal são mioglobinúria, hemoglobinúria, vasoconstrição renal e nefrotoxicidade tubular direta. A lesão histológica renal associada a este tipo de acidente é NTA.

Nefropatias tubulointersticiais

Infiltrados intersticiais em tecido renal têm sido atribuídos ao uso de medicamentos, às infecções ou ao desenvolvimento de nefropatias primárias. Nas últimas décadas, se acumularam evidências, principalmente em modelos experimentais, que demonstram o papel da imunidade celular na gênese de inflamação e lesão intersticial primária ou secundária a eventos glomerulares. Comprovou-se também que agentes tóxicos ou infecciosos agridem o interstício por meio de processos imunológicos associados ao infiltrado de células mononucleares produtoras de citoquinas e aos mediadores de amplificação da inflamação. Essa agressão inicial pode causar lesão crônica irreversível, caracterizada por fibrose intersticial e atrofia tubular, e evolução para doença renal crônica estágio 5.

O processo inflamatório associado às doenças tubulointersticiais tem como alvo antígenos renais que se tornam nefritogênicos após estímulo infeccioso ou tóxico, como já citado. Vários medicamentos podem assumir o papel de hapteno, se ligando a células do parênquima renal, alterando a estrutura e as tornando imunogênicas, ou podem apresentar toxicidade direta contra as estruturas intersticiais, formando novos antígenos. No caso de agentes infecciosos pode ocorrer mimetismo entre estes e as estruturas renais.

Para que ocorra a lesão de origem imunológica, o indivíduo deve obrigatoriamente perder a tolerância aos

antígenos "próprios" do parênquima renal. Assim, outro aspecto importante da etiopatogênese das lesões tubulointersticiais compreende os genes de resposta imune, que estão associados à vulnerabilidade às doenças. Diferentes trabalhos em modelos experimentais têm demonstrado que a capacidade de um determinado antígeno de deflagrar a resposta imune depende da presença e da interação com moléculas do complexo maior de histocompatibilidade (CMH). Por exemplo, sabe-se que a função da célula T supressora é regulada por genes do CMH. Assim, uma possível explicação para a autoagressão ao compartimento tubulointersticial causada por determinado estímulo antigênico, como uma droga, é a possibilidade deste mecanismo regulador da resposta imune a antígenos "próprios", determinada geneticamente, não estar presente em alguns indivíduos.

As lesões tubulointersticiais podem levar à queda da FG por diferentes mecanismos. Pode ocorrer obstrução tubular com consequente aumento da pressão intratubular, se opõe à pressão de FG. A resistência vascular pós-glomerular pode aumentar em função do edema e da inflamação intersticial, causando isquemia intersticial. Finalmente, um possível terceiro mecanismo é o desenvolvimento de insuficiência tubular consequente à atrofia tubular e à inflamação intersticial, originando diminuição da absorção de solutos pelos segmentos tubulares mais comprometidos e a diminuição do gradiente osmótico renal, a queda da reabsorção tubular de água e a formação de urina hipo-osmolar. Esta insuficiência tubular seria potencialmente "compensada" pela queda da FG.

Nefrite intersticial aguda

A frequência de NIA descrita na literatura é provavelmente subestimada, já que na maioria das vezes está embasada em estudos retrospectivos. O diagnóstico histológico de NIA entre pacientes com nefropatias inespecíficas (pesquisa de pacientes com hematúria ou proteinúria) é relativamente raro. Por outro lado, em pacientes com IRA esta frequência pode chegar a 15%. Sustentando este dado, até 25% dos pacientes com doença renal crônica têm como diagnóstico nefrite intersticial crônica. Entre os vários fatores etiológicos para NIA o mais importante é o uso de drogas, responsável por até 75% dos casos documentados. De fato, a quantidade de agentes terapêuticos envolvidos na gênese de nefropatias tubulointersticiais tem crescido de forma crescente desde o grande aumento do uso de antibióticos observado na década de 1940. Antibióticos betalactâmicos (penicilinas, cefalosporinas), rifampicina, sulfonamidas, quinolonas, fenitoína, alopurinol, furosemida, cimetidina, omeprazol e AINH são os medicamentos que têm sido mais usualmente associados ao desenvolvimento de NIA, porém este grupo de substâncias está em constante expansão.

As infecções (5 a 10% dos casos) são causas importantes de NIA em pediatria, e entre elas as mais importantes são difteria, infecções estreptocócicas e infecção pelo vírus Epstein-Barr. Legionella, citomegalovírus, HIV, poliomavírus e leptospira são outros agentes infecciosos que também estão associados à NIA. Um terceiro grupo de causas de NIA compreende diversas doenças autoimunes (10 a 15%), como sarcoidose, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, doença antimembrana basal tubular, além de uma síndrome caracterizada por desenvolvimento de uveíte e nefrite intersticial. Finalmente, existe um grupo em que nenhum fator etiológico é identificável – o das NIA idiopáticas (5 a 10% dos casos).

Manifestações clínicas

A apresentação clínica usual da NIA é de IRA, geralmente relacionada à doença intercorrente ou uso de nova medicação. Muitas vezes são casos em que o fator etiopatogênico de IRA não está claro, sem história, manifestações clínicas ou exames laboratoriais que sugiram IRA pré-renal, NTA ou glomerulonefrite aguda. Nestes casos, é indicada a realização de biópsia renal para a obtenção do diagnóstico. Existem sintomas e sinais que sugerem NIA (Tabela 1).

A NIA induzida por drogas é fenômeno de origem alérgica, e assim podem ocorrer manifestações cutâneas, febre e eosinofilia. No entanto, a tríade característica é incomum, ocorrendo em menos de 30% dos casos. Algumas vezes os pacientes se queixam de dor lombar, provavelmente relacionada ao surgimento de edema tecidual renal e distensão da cápsula renal. O quadro clínico da lesão renal pode ou não compreender oligúria, mas a fração de excreção de sódio é quase sempre maior do que Podem ocorrer hipertensão, distúrbios hidroeletrolíticos e do equilíbrio ácido-básico. No exame da urina, usualmente, surge hematúria microscópica e leucocitúria, podendo ou não haver cilindros leucocitários e proteinúria de pequena intensidade. Podem surgir eosinófilos urinários (coloração de Hansel). A eosinofilúria não é patognomônica para NIA, pois também pode ocorrer em pacientes com prostatite, infecções urinárias, câncer de bexiga e glomerulonefrite rapidamente progressiva.

A ultrassonografia mostra rins de tamanho normal ou aumentado, e a hiperecogenicidade do parênquima renal sugere NIA. Cintilografia com gálio tem sido descrita como potencialmente útil para diferenciar NTA de NIA, por ser negativa na primeira e positiva na segunda

Lesão renal aguda	100%
Proteinúria não nefrótica	93%
Leucocitúria	82%
Hematúria microscópica	67%
Artralgia	45%
Febre	36%
Eosinofilia	35%
Erupção cutânea	22%
Proteinúria nefrótica	2,5%

patologia. Cabe ressaltar que a realização de biópsia renal é fundamental para diagnóstico preciso em casos de IRA de etiologia obscura ou quadro clínico atípico, devido à possibilidade de NIA. A avaliação histológica está indicada mesmo em casos muito sugestivos de NIA, devido às implicações terapêuticas e prognósticas.

Patologia

A NIA é caracterizada histologicamente por infiltrado inflamatório intersticial focal ou difuso de intensidade variável, composto por linfócitos T, monócitos e ocasionalmente plasmócitos e eosinófilos. Os linfócitos lesam
as células tubulares e em casos mais graves ocorre ruptura da membrana basal tubular. O infiltrado intersticial é
acompanhado por edema intersticial e, exceto em alguns
casos relacionados a AINH, os glomérulos não são afetados pela lesão. A imunofluorescência é geralmente negativa, mostrando raramente imunoglobulinas ou complemento. De fato, usualmente não se encontram depósitos
imunes nessas lesões. Pode-se eventualmente encontrar
granulomas não caseosos acompanhando o infiltrado inflamatório em alguns casos de NIA, principalmente naqueles relacionados ao uso de medicamentos.

Tratamento

A medida terapêutica mais óbvia, mas não menos importante, é a suspensão da administração de drogas potencialmente implicadas na gênese da lesão. Em alguns casos, esta medida se acompanha de melhora da função renal em poucos dias. Quando não ocorre recuperação rápida da função renal em resposta à retirada da droga supostamente responsável pela lesão, deve-se considerar a instituição de tratamento com corticosteroides e/ou agentes citotóxicos, pois a transição de processo inflamatório agudo para processo de fibrogênese crônica pode ocorrer rapidamente.

Infelizmente, não se dispõe de trabalhos randomizados, prospectivos e controlados avaliando a eficácia da terapêutica farmacológica em NIA. As evidências disponíveis provêm de relatos de caso, coortes retrospectivas e dados experimentais. Recomenda-se como terapêutica inicial a prednisona na dose de 1 mg/kg/dia, por via oral ou endovenosa. Alguns autores iniciaram o tratamento com pulso de metilprednisolona (três doses consecutivas de 250 a 500 mg, por via endovenosa). Quando a função renal melhora no prazo de 7 a 10 dias, se recomenda a manutenção do corticosteroide por quatro semanas seguidas e a redução progressiva nas semanas subsequentes. Quando não há resposta ao corticosteroide, a alternativa possível é a ciclofosfamida. Alguns autores relatam resultados positivos com o micofenolato de mofetila.

O prognóstico renal da NIA depende da duração da lesão renal precedendo o diagnóstico e o tratamento. Lesão tubulointersticial ativa e prolongada antes do diagnóstico clínico aumenta a chance de evolução para fibrose intersticial irreversível. Acredita-se que aproximadamente a metade dos pacientes que desenvolvem NIA não recupera de forma completa a função renal.

Nefropatia tubulointersticial crônica

Esta entidade já foi chamada nefrite intersticial, doença tubulointersticial e nefrite tubulointersticial e é responsável por 10 a 40% dos casos de doença renal crônica. A incidência e a prevalência apresentam diferenças regionais significativas. Na Bélgica, por exemplo, 18% dos pacientes com doença renal crônica estágio 5 apresentam nefropatia tubulointersticial crônica (NIC) secundária à nefropatia por analgésico, enquanto na população europeia total a frequência desta patologia é de apenas 3%.

Patologia

Observa-se atrofia tubular com achatamento das células epiteliais, dilatação tubular, fibrose intersticial e áreas com infiltração de células mononucleares no espaço intersticial e entre os túbulos. A membrana basal tubular se encontra frequentemente espessada. O infiltrado celular é composto primordialmente por linfócitos e, ocasionalmente por neutrófilos, plasmócitos e eosinófilos. A imunofluorescência pode ser positiva para C₃ e imunoglobulinas, depositadas ao longo da membrana basal tubular em padrão linear. Nas fases iniciais da NIC, o glomérulo é histologicamente normal. Com a progressão da doença, pode desenvolver-se fibrose glomerular, esclerose segmentar e, por fim, esclerose global. A imunofluorescência glomerular é usualmente negativa, raramente encontrando-se C3 e IgM no mesângio. Observa-se também espessamento fibrointimal de grau variável em pequenas artérias e arteríolas.

Quadro clínico e laboratorial

Geralmente, os pacientes com NIC apresentam sintomas inespecíficos relacionados ao quadro clínico da doença primária ou de doença renal crônica, como fraqueza, náuseas, vômitos, noctúria, poliúria, isostenúria e distúrbios do sono. Em alguns casos, se detectam alterações no exame de urina e/ou elevação da creatinina sérica. Nos estágios iniciais da doença, predominam as manifestações ligadas à disfunção tubular, enquanto nos estágios mais avançados, se observa diminuição progressiva da FG, proteinúria e hipertensão. As nefropatias tubulointersticiais apresentam hipertensão mais branda, menos edema e menor velocidade de perda de função renal que as doenças primárias glomerulares.

O quadro clinicolaboratorial mais específico da NIC é dependente da porção do néfron agredida. Na acidose tubular renal proximal tipo II, a reabsorção do bicarbonato pelo túbulo proximal é prejudicada e se associa à hipocalemia, em função da perda de potássio pelo néfron distal. Na síndrome de Fanconi, caracterizada por disfunção generalizada do túbulo proximal, ocorre absorção deficiente e consequentemente excreção urinária inadequada de bicarbonato, potássio, fósforo, aminoácidos, glicose e ácido úrico. Proteinúria constituída por proteínas de baixo peso molecular é sugestiva de lesão tubular proximal, com prejuízo na reabsorção de proteínas filtradas. O acometimento do néfron distal pode se manifestar por acidose tubular renal distal tipo I, que se caracteriza por defeito de acidificação e hipocalemia. Pode também se manifestar como acidose tubular renal do tipo IV, caracterizada pela resistência do néfron distal à ação da aldosterona, constituindo quadro de hipoaldosteronismo hiporreninêmico, com hipercalemia e acidose metabólica, que são desproporcionalmente graves em relação ao grau de acometimento da função renal. Podem também ocorrer perda renal de sódio inadequada causada por alteração da reabsorção distal do néfron e alteração na capacidade de concentração urinária secundária ao prejuízo na reabsorção de água pelo ducto coletor.

Causas de NIC

Drogas

Analgésicos

O uso continuado de doses elevadas de analgésicos está associado ao desenvolvimento de NIC e necrose de papila renal. A lesão é progressiva e dose total-dependente. Usualmente, o diagnóstico é realizado quando os pacientes ingeriram doses cumulativas de mais de 3 kg de analgésicos-antipiréticos. A realização de diagnóstico precoce é muito importante, pois a interrupção do uso das drogas pode retardar ou mesmo impedir a progressão da doença renal. A incidência de nefropatia por analgésicos é profundamente influenciada por características regionais, variando amplamente entre diferentes países e áreas geográficas. A Escócia, a Bélgica e a Austrália apresentam alta frequência desta doença, com até 10 a 20% dos casos de doença renal crônica estágio 5 associados à NIC secundária à nefropatia por analgésicos.

Lítio

O lítio pode causar diabete insípido nefritogênico, perda da capacidade de concentração urinária, acidose tubular renal incompleta, doença tubulointersticial progressiva, microcistos em túbulo distal e lesão renal aguda. A perda da capacidade de concentração urinária ocorre em até 50% dos pacientes submetidos à terapia de longo prazo com lítio, com cerca de 20% desenvolvendo poliúria. Pacientes recebendo lítio por tempo prolongado desenvolvem lesão tubulointersticial, incluindo dilatação tubular distal e microcistos, embora não se possa afastar a possibilidade de que estas alterações estruturais já estivessem presentes antes do início do tratamento com lítio. A toxicidade do lítio é relacionada à dose utilizada, o que faz com que a monitoração dos seus níveis séricos seja vital para a prevenção de lesões agudas e do desenvolvimento de alterações na capacidade de concentração urinária. O manuseio renal do lítio é muito semelhante ao do sódio, e os seus níveis séricos podem aumentar em situações de insuficiência renal, uso de diuréticos, desidratação e administração de AINH.

Chumbo

A exposição excessiva ao chumbo está relacionada a aspectos ocupacionais, podendo ocorrer em pintores e restauradores de arte (tintas que contém chumbo na composição) e picheleiros. Canos de água, moradias velhas, olarias e cristais podem ser fontes contínuas de exposição. As fontes ambientais mais importantes de poluição são gasolina, produção de aço e processamento de carvão de pedra.

O diagnóstico de exposição excessiva é complexo, já que a concentração sanguínea reflete somente a exposição recente. O diagnóstico é sugerido por aumento (> 0,6 mg) na excreção urinária de 24 horas do metal após a administração de duas doses de uma grama do agente quelante EDTA dissódico (o EDTA não é nefrotóxico nesta dose). O valor do teste é otimizado se for comparado a níveis basais de excreção urinária. O teste pode ser realizado em pacientes com insuficiência renal, recomendando-se período de coleta urinário prolongado (de até vários dias) em pacientes oligúricos.

Pacientes com lesão renal associada ao chumbo apresentam alterações da função tubular proximal (que são mais comuns em crianças), se manifestando como defeitos tubulares isolados ou como síndrome de Fanconi. Estas alterações são potencialmente reversíveis e a progressão para doença renal crônica é pouco comum em crianças. Em adultos, a nefropatia pelo chumbo é caracterizada pela presença de nefrite tubulointersticial crônica (NTIC), fibrose intersticial, atrofia tubular e pelo desenvolvimento de nefroesclerose. Esta nefropatia associa-se com frequência à gota recorrente, hiperuricemia e hipertensão. O uso de EDTA tem sido recomendado como opção terapêutica e pode abortar ou reverter a progressão da lesão renal em alguns pacientes.

Cádmio

Este metal pesado é muito usado em fundições e em outras indústrias. O cádmio possui a particularidade de ser absorvido por vias gastrintestinal e respiratória. Após a absorção, se acumula nos tecidos renal e hepático e tem meia-vida muito prolongada, maior do que 10 anos. No figado, se liga a uma proteína rica em cistina (metalotioneína), e transportado para os rins, onde o complexo cádmio-metalotioneína é nefrotóxico. A lesão tubular originada por este metal causa aminoacidúria, glicosúria, acidose tubular renal e excreção de proteínas de baixo peso molecular, como a alfa-2-microglobulina. Litíase renal pode ocorrer em até 25% dos casos e descreve-se a ocorrência de fraturas. Apesar de a disfunção tubular ser geralmente irreversível, mesmo protegendo-se o paciente contra novas exposições ao cádmio, a progressão da lesão para doença renal crônica é incomum. Não existe tratamento específico para a toxicidade crônica pelo cádmio.

Doenças metabólicas

Uratos

O desenvolvimento de IRA e nefrolitíase por ácido úrico são complicações conhecidas da hiperuricemia. Por outro lado, se considera improvável que a elevação crônica, leve ou moderada, dos níveis de ácido úrico cause disfunção renal crônica. De fato, a função renal é geralmente estável em pacientes com gota assintomáticos, e a ocorrência de lesão renal nesta população está geralmente associada a doenças ou agressões renais adicionais, como diabete melito, hipertensão arterial ou doença aterosclerótica.

A principal lesão renal associada à presença crônica de hiperuricemia é o depósito de cristais amorfos de urato no compartimento intersticial renal, associados à reação de células gigantes. Estes cristais de ácido úrico podem precipitar nos ductos coletores, causando obstrução tubular e desenvolvimento posterior de fibrose intersticial, dilatação e atrofia tubular. Acompanhamentos prolongados de pacientes hiperuricêmicos documentaram desenvolvimento de lesão renal somente em indivíduos mantendo uricemia persistentemente elevada, acima de 13 mg/dL em homens e de 10 mg/dL em mulheres. A administração de alopurinol para pacientes assintomáticos com níveis séricos inferiores aos descritos é controversa, devido à possibilidade de efeitos adversos causados por esta droga. Pacientes com hipertensão, hiperuricemia e disfunção renal e história pregressa de exposição a chumbo devem receber atenção especial.

Cistinose

Esta rara alteração autossômica recessiva se caracteriza por depósito excessivo de cistina em diferentes órgãos, incluindo o rim. A cistina se acumula principalmente nos lisossomos, devido a defeito no transportador da cistina lisossomal. Existem diversos tipos de cistinoses. A lesão renal é mais grave na forma infantil, tem menor gravidade na forma intermediária (adolescentes) e inexiste na forma adulta. As crianças são normais ao nascimento e o diagnóstico geralmente é feito no primeiro ano de vida. Neste momento, a doença usualmente manifesta-se por síndrome de Fanconi, raquitismo, retardo de crescimento e desenvolvimento posterior de queda da FG. Outros órgãos também são comprometidos, podendo ocorrer disfunção hepática grave. Sempre ocorre progressão para doença renal crônica estágio 5 nas primeiras décadas de vida. O diagnóstico é realizado pelo encontro de depósitos de cristais de cistina na córnea e pelo aumento do conteúdo de cistina nos leucócitos. A doença é tratada por reposição de fluidos, correção das alterações eletrolíticas e cisteamina. Atravessa a barreira dos lisossomos e liga-se à cisteína, e esse complexo deixa os lisossomos pelo sistema de transporte de aminoácidos catiônicos.

O transplante renal é efetivo em prolongar a vida destes pacientes. Após o transplante a cistina é novamente depositada no interstício, porém não nas células tubulares, não comprometendo a função do enxerto.

Oxalato

As hiperoxalúrias podem ser primárias ou secundárias. A hiperoxalúria primária é rara enfermidade autossômica recessiva, que se caracteriza por deficiência das enzimas hepáticas alanina glioxilato aminotransferase e D-glicerato desidrogenase, acompanhadas por superprodução de oxalato. A doença provoca acúmulos renais e sistêmicos de oxalato, nefrocalcinose, obstrução tubular e NIC, com progressão para doença renal crônica por volta dos 20 anos de idade. A oxalose sistêmica é patologia invariavelmente fatal. A forma secundária ocorre em adultos e está geralmente associada ao aumento da absorção de oxalato da dieta (má absorção de gorduras ou ressecção do intestino delgado) ou ingestão exagerada de substâncias posteriormente metabolizadas para oxalato (xilitol, etilenoglicol, ácido ascórbico). A lesão se inicia geralmente no túbulo proximal, onde a substância é secretada, porém é mais intensa no compartimento medular renal, pela precipitação de oxalato de cálcio. A litíase renal recorrente por oxalato de cálcio também pode contribuir para o desenvolvimento de NIC.

Hipercalcemia e nefrocalcinose

A hipercalcemia persistente provoca degeneração focal e necrose do epitélio tubular, afetando primariamente a medula renal, onde o cálcio é concentrado em meio ácido. Os túbulos acometidos sofrem atrofia e obstrução, com posterior dilatação. Ocorrem calcificação e destruição da membrana basal tubular, provocando reação inflamatória infiltrativa e proliferativa no interstício adjacente. O depósito de cálcio nas áreas lesadas resulta em nefrocalcinose, que também pode ocorrer em situações de calcemia normal. Apesar de este ser fenômeno primordialmente medular, a nefrocalcinose cortical pode ocorrer em associação com glomerulonefrites crônicas ou outras formas de doença renal crônica com o produto cálcio-fósforo persistentemente elevado. O tratamento é direcionado à doença de base e à normalização da calcemia.

Depleção de potássio

A hipocalemia associada à depleção do potássio total corpóreo pode causar alterações estruturais renais, principalmente no nível tubular proximal. Essas lesões são caracterizadas por vacuolização tubular, depósito intracito-plasmático de grânulos PAS-positivos e desenvolvimento de cistos na medula renal e desaparecem com a normalização do potássio. Podem ocorrer defeitos de concentração urinária, causados por resistência ao ADH e diminuição do fluxo sanguíneo renal associado ao aumento na síntese de tromboxano. Descreve-se evolução para doença renal crônica em pacientes com hipocalemia prolongada.

Doenças hematopoéticas

Anemia falciforme

O desenvolvimento de lesão renal intersticial crônica é mais frequente em pacientes portadores de anemia falciforme, porém também pode ocorrer naqueles com traço falciforme, em anemia falciforme com doença da hemoglobina C e em pacientes com talassemia. A baixa saturação de oxigênio, o pH ácido e o meio hipertônico na região da medula renal fazem com que ocorra a polimerização da hemoglobina S, provocando oclusão dos vasos medulares, desenvolvimento de NTIC e até mesmo de necrose de papila. Os pacientes apresentam déficit de concentração urinária e acidose tubular renal do tipo IV. A evolução para doença renal crônica não é comum, e quando ocorre é precedida por proteinúria e hipertensão, refletindo glomerulopatia concomitante.

Discrasias de células plasmáticas

As complicações renais do mieloma incluem IRA, alterações da função tubular, síndrome nefrótica, glomerulopatia por doença de cadeias leves e doença renal crônica progressiva. O "rim do mieloma" é caracterizado por cilindros intratubulares causando obstrução e atrofia tubular, fibrose intersticial, células gigantes multinucleadas e eventualmente nefrocalcinose. Os cilindros são constituídos por proteína de Tamm-Horsfall e por cadeias leves. A disfunção renal é causada pela obstrução tubular pelo efeito tóxico direto das proteínas de Bence-Jones nas células tubulares. O diagnóstico de mieloma deve ser considerado em pacientes com mais de 50 anos de idade apresentando alteração da função renal e proteinúria de origem obscura. Outros achados sugestivos para este diagnóstico são hipercalcemia e diminuição do anion--gap. O diagnóstico é realizado pelo achado de cadeias leves na urina e no soro e pelo aumento de células plasmáticas na medula óssea. O tratamento deve ser direcionado no sentido de corrigir a depleção de volume e a hipercalcemia, associado à quimioterapia e, em casos selecionados, à plasmaférese.

Doenças linfoproliferativas

Autópsias de pacientes portadores de linfomas ou leucemias evidenciam algum grau de envolvimento renal em 40 a 50% dos casos, embora estas entidades raramente originem sintomas clínicos renais significativos. Linfomas podem afetar os rins por obstrução urinária ou por complicações secundárias à lise tumoral. As células tumorais podem infiltrar o interstício renal e provocar atrofia tubular com preservação do capilar glomerular, mimetizando o quadro de NTIC. Esta infiltração renal é mais comum em linfoma não Hodgkin e leucemias linfoblásticas. As leucemias podem causar lesão tubular proximal caracterizada clinicamente por acidose tubular renal tipo II ou por síndrome de Fanconi.

Hemoglobinúria paroxística noturna

A hemoglobinúria paroxística noturna é doença hemolítica rara, caracterizada pela deficiência de duas proteínas da membrana das hemáceas, tornando-as sensíveis à lise mediada pelo complemento. A ocorrência de hemólise intravascular causa hemoglobinemia e hemoglobinúria, que pode provocar IRA. Esses pacientes podem desenvolver microtrombos em vasculatura intrarrenal e necrose de papila. A histologia renal é caracterizada por doença tubulointersticial, com deposição de quantidades variáveis de hemossiderina no túbulo proximal. O quadro clínico pode evoluir para doença renal crônica.

Doenças imunológicas

NIC pode se desenvolver associada a várias doenças sistêmicas, como lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, amiloidose, crioglobulinemia, nefropatia por IgA e síndrome da imunodeficiência adquirida. Os mecanismos responsáveis pela lesão intersticial não estão bem compreendidos, embora evidências clínicas e experimentais apontem uma etiopatogenia imunomediada. No lúpus, na crioglobulinemia e na síndrome de Sjögren, ocorre deposição intersticial de imunocomplexos compostos por depósitos granulares de IgG e de C₃. Os depósitos de DNA em membrana basal tubular, ao redor dos capilares peritubulares e no interstício, têm sido descritos no lúpus.

A proteína de Tamm-Horsfall pode estar associada a certas formas de NIC. De fato, anticorpos dirigidos contra essa proteína têm sido encontrados no soro de pacientes com refluxo vesicoureteral, em pielonefrite e no interstício de pacientes com nefrite hereditária, hidronefrose e doença cística medular. Anticorpos contra a membrana basal tubular têm sido encontrados em síndrome de Goodpasture, doença tubulointersticial crônica, lúpus eritematoso sistêmico e em rejeição de transplante renal. O infiltrado celular intersticial presente nestes casos é constituído principalmente por células T e, em menos de 20% das vezes, por células B, sugerindo a ocorrência de lesão imunológica celular. Evidências clínicas e experimentais consistentes apontam importante papel do infiltrado celular na progressão da doença, por meio de citoquinas, autacoides e fatores de crescimento que iniciam e perpetuam a lesão.

Infecções

O conceito tradicional de que a pielonefrite crônica com alteração da função renal ocorra em função de surtos de pielonefrite aguda, infecções urinárias recorrentes e bacteriúria assintomática carece de subsídios relevantes. Na verdade, a NIC encontrada nesses pacientes (geralmente crianças ou adultos jovens) parece estar muito mais relacionada ao refluxo vesicoureteral ou a outras anomalias de desenvolvimento do trato urinário. Embora não se detecte perda funcional em mulheres com episódios repetitivos de pielonefrite aguda, podem ser encontradas lesões cicatriciais corticais na TC de rins destas pacientes.

Obstrução e anormalidades do desenvolvimento

A obstrução do trato urinário causada por anormalidades anatômicas ou por defeitos do desenvolvimento é causa relativamente usual de doença tubulointersticial em adultos jovens. Em pacientes mais idosos, as causas mais comuns de uropatia obstrutiva são cálculos de vias urinárias, hiperplasia ou tumor prostático e tumores pélvicos e abdominais. Obstrução do trato urinário superior induz ao infiltrado celular mononuclear e, nos casos mais prolongados, à fibrose intersticial, à atrofia e à dilatação tubular.

O fluxo sanguíneo renal e a FG são reduzidos gradativamente com a manutenção da obstrução. Os mecanismos responsáveis pelas lesões estruturais são a elevação da pressão tubular, a isquemia renal, a liberação de substâncias humorais pelas células infiltrantes e o possível extravasamento intersticial da proteína de Tamm-Horsfall. Os pacientes apresentam acidose tubular renal do tipo IV e diminuição da capacidade de concentração urinária, causada por resistência à ação do ADH. O diagnóstico de uropatia obstrutiva deve ser aventado na presença de resíduo vesical aumentado, e constatado por cateterização vesical, ultrassonografia ou pelo achado de hidronefrose nos exames de imagem. A função renal pode se recuperar após a correção da obstrução.

O refluxo vesicoureteral está associado à nefropatia tubulointersticial e pode evoluir para doença renal crônica, mesmo quando houver correção cirúrgica. As fases mais avançadas desta patologia podem estar acompanhas do desenvolvimento de esclerose glomerular focal, proteinúria nefrótica e hipertensão arterial sistêmica.

Outras causas

Sarcoidose e doenças granulomatosas

Diferentes patologias, como sarcoidose, tuberculose, pielonefrite xantogranulomatosa, granulomatose de Wegener, candidíase renal, hipersensibilidade à hidantoína, oxalose e nefropatia causada pela heroína, podem evoluir para forma rara de NIC, caracterizada por granulomas intersticiais.

Complicações renais ocorrem em até 10% dos casos de sarcoidose. Hipercalcemia se desenvolve em 10 a 20% e hipercalciúria em 60% dos pacientes. Essas alterações são causadas pelo excesso de 1,25-di-hidroxivitamina D3, produzida por macrófagos ativados em sítio extrarrenal, e estão associadas ao desenvolvimento de nefrocalcinose e nefrolitíase, situações que predispõem à doença intersticial crônica. O envolvimento renal granulomatoso, a hipercalcemia e a hipervitaminose D respondem favoravelmente à terapêutica com corticosteroides, com boas chances de reversão da lesão renal, embora fibrose intersticial residual, nefrocalcinose e cálculos renais possam prejudicar a normalização total da função renal.

Nefrite de radiação

A lesão renal por radiação é associada à dose total aplicada, ao volume de rim irradiado e à dose por sessão de aplicação. Os rins de pacientes jovens são mais vulne-

ráveis ao desenvolvimento de lesões. A dose considerada tolerável é de 2.000 a 2.500 rads, administrados em período de três a cinco semanas em todo o rim. As complicações da radiação incluem desenvolvimento de lesão renal crônica progressiva, proteinúria, natriurese inadequada com contração de volume intravascular, anemia e hipertensão. Um ano após a aplicação da radiação, podem-se encontrar rins contraídos. A nefrite de radiação progride lentamente para a doença renal crônica estágio 5. A incidência desta complicação tem diminuído em função de melhora no equipamento, fracionamento da dose de radiação e proteção renal por bloqueio durante a aplicação da radiação.

Considerações finais

Os rins estão sujeitos à ação tóxica de vários agentes químicos ou biológicos. A maior parte dessas substâncias é utilizada por médicos de diversas especialidades clínicas e cirúrgicas. O melhor conhecimento fisiopatológico destas situações pode ajudar a estabelecer estratégias de prevenção ou atenuação da lesão renal provocada nestas circunstâncias.

Referências bibliográficas

- Abdulkader RC, Bárbaro KC, Barros EJ, Burdmann EA. Nephrotoxicity of insect and spider venoms in Latin America. Semin Nephrol. 2008;28:373-82.
- Alonso A, Lau J, Jaber BL, Weintraub A, Sarnak MJ. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis of randomized, controlled trials. Am J Kidney Dis. 2004;43:1-9.
- Andoh TF, Burdmann EA, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: experimental and clinical observations. Semin Nephrol. 1997;17:34-45.
- Andrade I., Campos SB, Seguro AC. Hypercholesterolemia aggravates radiocontrast nephrotoxicity: protective role of L-arginine. Kidney Int. 1998;53:1736-42.
- Barquist E, Fein E, Shadick D, Johnson J, Clark J, Shatz D. A randomized prospective trial of amphotericin B lipid emulsion versus dextrose colloidal solution in critically ill patients. J Trauma. 1999;47:336-40.
- Beauchamp D, Labrecque G. Aminoglycoside nephrotoxicity: do time and frequency of administration matter? Curr Opin Crit Care. 2001;7:401-8.
- Bennett WM, Elzinga LW, Porter GA. Tubulointerstitial disease and toxic nephropathy. In: Brenner BM, Rector Jr. FCR, editors. The Kidney. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1991. vol. II, p.1430-96.
- Bestetti R, Theodoropoulos TA, Burdmann EA, Filho MA, Cordeiro JA, Villafanha D. Switch from calcineurin inhibitors to sirolimus-induced renal recovery in heart transplant recipients in the midterm follow-up. Transplantation. 2006;81:692-6.
- Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM. Cyclosporine nephrotoxicity. Semin Nephrol. 2003;23:465-76.
- Burdmann EA, Andoh TF, Nast CC, Evan A, Connors BA, Coffman TM, et al. Prevention of experimental cyclosporin-induced interstitial fibrosis by losartan and enalapril. Am J Physiol. 1995;269:F491-F499.
- Burdmann EA, Antunes I, Saldanha LB, Abdulkader RCRM. Severe acute renal failure induced by the venom of lonomia caterpillars. Clin Nephrol. 1996;46:337-
- Burdmann EA, Barcellos MA, Cardoso JL, et al. Acute interstitial nephritis after snake bite. Renal Fail. 1989;11:51-2.
- Burdmann EA, Cais A, Vidal EC. IRA nefrotóxica: animais peçonhentos. In: Schor N, Boim MA, dos Santos OFP, editors. Insuficiência renal aguda – Fisiopatologia, clínica e tratamento. São Paulo: Sarvier, 1997. p.135-41.
- Burdmann EA, Oliveira MB, Ferraboli R, Malheiro PS, Abdulkader CRM, Yu L, et al. Epidemiologia. In: Schor N, Boim MA, dos Santos OFP, editors. Insuficiência renal aguda – Fisiopatologia, clínica e tratamento. São Paulo: Sarvier, 1997. p.1-7.
- Castro I, Burdmann EA, Seguro AC, Yu L. Bothrops venom induces direct renal tubular injury: role for lipid peroxidation and prevention by antivenom. Toxicon. 2004;43:833-9.

- Castro MCM, Martins V, Nadalin F, Malheiros P, Sabbaga E, Marcondes M. Mudança do perfil etiológico da insuficiência renal aguda. J Bras Nefrol. 1983;5:26-8.
- Costa S, Nucci M. Can we decrease amphotericin nephrotoxicity? Curr Opin Crit Care. 2001;7:379-83.
- Cronin RE, Henrich WL. Toxic nephropathy. In: Brenner BM, editor. The kidney. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000. vol. II, p.1563-96.
- Dorea EL, Yu L, De Castro I, Campos SB, Ori M, Vaccari EM, et al. Nephrotoxicity of amphotericin B is attenuated by solubilizing with lipid emulsion. J Am Soc Nephrol. 1997;8:1415-22.
- da Silva PH, da Silveira RB, Appel MH, Mangili OC, Gremski W, Veiga SS. Brown spider and loxoscelism. Toxicon. 2004;44:693-709.
- dos Reis MA, Costa RS, Coimbra TM, Teixeira VP. Acute renal failure in experimental envenomation with Africanized bee venom. Ren Fail. 1998;20:39-51.
- Duarte AC, Caovilla J, Lorini I, et al. Insuficiencia renal aguda por acidentes com lagartas. J Bras Nefrol. 1990;12:184-7.
- França FO, Barbaro KC, Abdulkader RC. Rhabdomyolysis in presumed viscerocutaneous loxoscelism: report of two cases. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2002;96:287-90.
- From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, Cha SS, Pflueger A, McDonald FS. Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy: a retrospective cohort study of 7977 patients at mayo clinic. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:10-8.
- Grisotto LS, Mendes GE, Castro I, Baptista MA, Alves VA, Yu L, Burdmann EA. Mechanisms of bee venom-induced acute renal failure. Toxicon. 2006;48:44-54.
- Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. Am J Epidemiol. 2000;151:488-96.
- Grunfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. Nat Rev Nephrol. 2009;5:270.6
- Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. Am J Kidney Dis. 2000;35:433-47.
- Hanrahan TP, Harlow G, Hutchinson J, Dulhunty JM, Lipman J, Whitehouse T, Roberts JA. Vancomycin-associated nephrotoxicity in the critically ill: a retrospective multivariate regression analysis. Crit Care Med. 2014;42(12):2527-36.
- Joaquim AI, Mendes GE, Ribeiro PF, Baptista MA, Burdmann EA. Ga-67 scintigraphy in the differential diagnosis between acute interstitial nephritis and acute tubular necrosis: an experimental study. Nephrol Dial Transplant. 2010;25(10):3277-82.
- Lucato RV Jr., Abdulkader RC, Barbaro KC, Mendes GE, Castro I, Baptista MA, et al. Loxosceles gaucho venom-induced acute kidney injury--in vivo and in vitro studies. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5(5):e1182.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Inter. 2012;2(Suppl):1-138.
- Oliveira JFP, Cipullo JP, E Burdmann EA. Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. Braz J Cardiovasc Surg. 2006;21:444-52.
- Oliveira JF, Silva CA, Barbieri CD, Oliveira GM, Zanetta DM, Burdmann EA. Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in the ICU. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(7):2887-91.
- Olyaei AJ, de Mattos AM, Bennett WM. Renal toxicity of protease inhibitors. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2000;9:473-6.
- Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. Crit Care Med. 2008;36(4 Suppl):S159-65.
- Pinho FM, Yu L, Burdmann EA. Snakebite-induced acute kidney injury in Latin America. Semin Nephrol. 2008;28:354-62.
- Pinho FMO, Zanetta DMT, Burdmann EA. Acute renal failure after Crotalus durissus snakebite: a prospective survey on 100 patients. Kidney Int. 2005;67:659-67.
- Praga M, Sevillano A, Auñón P, González E. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. Nephrol Dial Transplant. 2015;30(9):1472-9.
- Santos WJ, Zanetta DM, Pires AC, Lobo SM, Lima EQ, Burdmann EA. Patients with ischaemic, mixed and nephrotoxic acute tubular necrosis in the intensive care unit-a homogeneous population? Crit Care. 2006;10:R68.
- Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. N Engl J Med. 1994;331:1416-20.
- Stillman IE, Lima EQ, Burdmann EA. Renal biopsies in acute kidney injury: who are we missing? Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:647-8.
- Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. N Engl J Med. 2000;343:180-4.
- Vieira Jr. JM, Noronha IL, Malheiros DM, Burdmann EA. Cyclosporine-induced interstitial fibrosis and arteriolar TGF-beta expression with preserved renal blood flow. Transplantation. 1999;68:1746-53.
- Weisbord SD, Palevsky PM. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:273-80.

Doença Renal Crônica

11

Bruno Caldin da Silva Hugo Abensur

SUMÁRIO

Definição, 673

Epidemiologia, 673

Etiologia, 673

Mecanismos de lesão renal, 673

Estadiamento, 674

Prognóstico, 674

Avaliação da filtração glomerular, 674

Complicações da doença renal crônica, 675

Exames clínicos e laboratoriais, 676

Prevenção da progressão da doença renal crônica, 676

Causas de descompensação aguda da doença renal crônica, 677

Tratamento da doença renal crônica, 677

Manejo da anemia, 677

Doença mineral óssea, 677

Hipertensão arterial, 678

Vacinação, 678

Distúrbios hidroeletrolíticos, 678

Indicações de terapia de substituição renal, 678

Terapias de substituição renal, 679

Considerações finais, 680

Referências bibliográficas, 680

Definição

A doença renal crônica (DRC) se caracteriza pelo conjunto de sinais e sintomas decorrentes da perda progressiva e irreversível da função renal, acarretando alterações eletrolíticas, volêmicas e endócrinas, com impacto sistêmico. Alterações estruturais renais, mesmo sem perda funcional, também caracterizam a DRC. Para se caracterizar a cronicidade da síndrome, é necessário que as lesões estruturais ou funcionais dos rins estejam presentes por um período mínimo de 3 meses.

Epidemiologia

Estima-se que existam cerca de 15 milhões de pessoas com ritmo de filtração glomerular (RFG) inferior a 60 mL/min/1,73 m² no Brasil. Segundo o Censo Brasileiro de Diálise (2013), existem mais de 100 mil pacientes em diálise, sendo 91% em hemodiálise e os demais em diálise peritoneal. Além disso, mais de 5 mil pacientes são submetidos a transplante renal anualmente no Brasil.

A mortalidade de pacientes em hemodiálise é extremamente elevada em todo o mundo, sendo ao redor de 20% ao ano no Brasil.

Etiologia

Segundo dados nacionais, as principais causas de DRC que levam pacientes para alguma modalidade dialítica são:

- Hipertensão arterial sistêmica.
- Diabete melito.
- Doenças glomerulares.
- Doença renal policística.

Há ainda diversas outras causas que podem cursar com DRC, segundo o Quadro 1.

Doenças vasculares	Nefropatia isquemica, esclerodermia, síndrome hemolítico-urêmica
Doenças metabólicas	Litíase renal, nefrocalcinose
Doenças túbulo- -intersticiais	Refluxo vesicoureteral, nefrite intersticial crônica, rim do mieloma, drogas
Vasculites	Poliangeite microscópica, granulomatose de Wegener, arterite de Takayasu
Tumores	Tumor de Wilms, linfoma renal
Doenças hereditárias	Síndrome de Alport, doença de Fabry

Mecanismos de lesão renal

A DRC é a via final comum de diversas doenças que acometem o rim e nas fases mais avançadas é caracterizada por fibrose de todos os componentes renais: glomérulos e túbulos. Nas fases mais iniciais é possível encontrar as lesões características das doenças que causaram a DRC. O Quadro 2 apresenta as principais lesões que desencadeiam tal processo fibrótico.

Causa da DRC	Lesão histopatológica correspondente (MO)
Diabete melito	Glomerulosclerose nodular (lesão de Kimmelstiel- -Wilson) e intercapilar
Hipertensão arterial	Arterioloesclerose hialina e hiperplasia da camada média
Hipertensão maligna	Necrose fibrinoide de arteríolas e hiperplasia de íntima (aspecto em "casca de cebola"); pode haver microtromboses e glomerulite necrotizante
Nefropatia isquêmica	Atrofia isquêmica difusa (glomérulos e túbulos), associada à fibrose intersticial
Glomerulonefrites primárias	Deposição de imunocomplexos in situ Deposição de anticorpos anticélulas glomerulares Lesões glomerulares mediadas por células, citocinas, complemento etc.
Glomerulonefrites secundárias	LES: glomerulonefrite proliferativa focal (com ou sem crescentes), difusa, membranosa, microangiopatia trombótica Vasculites: lesão necrotizante segmentar e focal, com ou sem crescentes HCV: glomerulonefrite membrano-proliferativa, membranosa, depósito de crioglobulinas Hepatite B: glomerulopatia membranosa HIV: GESF do HIV SHU/PTT, endocardite, esquistossomose, amiloidose, paraproteinemias, doença falciforme, drogas etc.
Doenças túbulo-intersti- ciais	Infiltrado inflamatório e fibrose intersticiais secundários a drogas, nefropatia de cilindro em mieloma múltiplo, outras paraproteinemias, anemia falciforme, doenças autoimunes, amiloidose, embolia por colesterol
Doença de rins policísticos	Fibrose do parênquima renal pela presença de múltiplos cistos tubulares

Estadiamento

de filtração glomerular

Fonte: Adaptada de KDIGO (2013)2.

Recomenda-se estadiamento da DRC com base em dois critérios laboratoriais: a estimativa do RFG (Tabela 1) e albuminúria (Tabela 2). A depender da gravidade dessas duas variáveis, pode-se estimar o prognóstico da DRC.

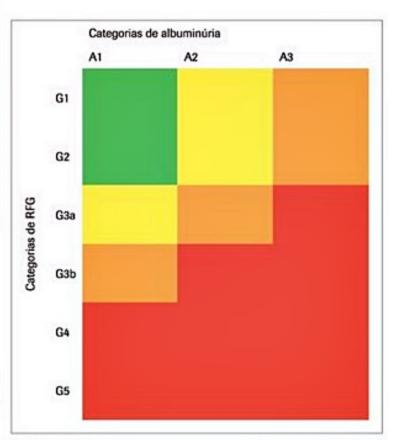
Tabela 1. Classificação da doença renal crônica segundo o ritmo

Categoria RFG (mL/ Denominação de RFG min/1,73 m²) G1 ≥90 Normal G2 60-89 Discretamente reduzida G3a 45-59 Discretamente a moderadamente reduzida G₃b 30-44 Moderada a gravemente reduzida G4 15-29 Gravemente reduzida < 15 Falência renal G5

Categoria de albuminúria	TEA (mg/24h)	RAC (aproximado)	Denominação
		(mg/g)	
A1	< 30	<30	Normal a discretamente aumentada
A2	30-300	30-300	Moderadamente aumentada
A3	>300	>300	Muito aumentada

Prognóstico

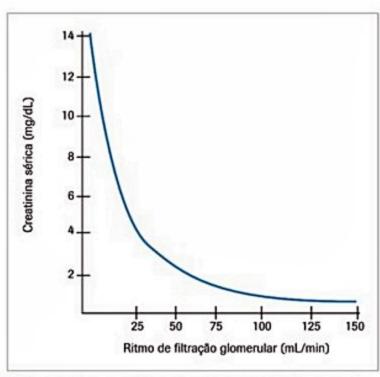
Função renal de base reduzida e albuminúria elevada são os principais preditores de progressão da DRC. Nesse sentido, o grupo KDIGO propôs a o prognótico mostrado na Figura 1 para estimar o risco de progressão da lesão renal, com base no espectro de perda anual de taxa de filtração glomerular, que pode variar de 0,5 mL/ min/ano até valores superiores a 10 mL/min/ano.



■ Figura 1. Prognóstico de progressão da DRC segundo RFG e categoria de albuminúria – verde: baixo risco; amarelo: risco moderado; laranja: alto risco; vermelho: risco muito alto.
Fonte: Adaptada de KDIGO (2013)².

Avaliação da filtração glomerular

Conforme mostrado na Figura 2, a creatinina sérica somente apresenta elevação significativa quando o RFG encontra-se abaixo de 50 mL/min. Desse modo, a dosa-



■ Figura 2. Curva creatinina sérica × ritmo de filtração glomerular. Fonte: Adaptada de Guyton (2011)*.

gem isolada da creatinina sérica não serve como estimativa acurada do RFG, devendo-se utilizar algum dos métodos abaixo para adequada avaliação da filtração glomerular.

O RFG pode ser medido diretamente por meio de:

- Coleta de urina de 24 horas (com dosagem concomitante de creatinina na urina e no sangue): como a creatinina é secretada nos túbulos, pode ocorrer superestimação do RFG.
- Infusão de inulina (com dosagem concomitantemente de inulina na urina e sangue): a inulina é um açúcar que é filtrado nos glomérulos e não sofre ação dos túbulos renais (i.e., não é secretada nem absorvida nos túbulos renais e, portanto, estima de maneira acurada a filtração glomerular). Porém, não tem aplicação na prática clínica diária.
- Depuração de marcadores exógenos, pela técnica de medicina nuclear: Os principais marcadores utilizados são: o ácido etilenodiaminopenta-acético-Cr (EDTA--Cr), o TC-DTPA (pentetato de Tecnécio) e iotalamato.

Atualmente, as técnicas de medicina nuclear são consideradas o padrão-ouro para determinação do RFG na prática clínica, uma vez que frequentemente ocorrem erros na coleta do exame de urina de 24h.

Pode-se também estimar o RFG por meio de fórmulas validadas, descritas abaixo:

- Cockroft-Gault: RFG = (140 idade) × peso (em kg) × 0,85 (se mulher) / 0,72 × SCr.
- MDRD: RFG = 175 × SCr^{-1,154} × idade^{-0,03} × 0,742 (se mulher) × 1,212 (se negro). Sendo SCr = "creatinina sérica".
- CKD-EPI: trata-se de uma fórmula mais recente e reconhecidamente melhor que as duas acima para estimar o RFG em pacientes com DRC e que foi derivada a

partir de um grupo de estudos com mais de 8 mil pacientes. Tal equação é extremamente complexa para ser descrita neste capítulo. Recomenda-se utilizar ferramentas online para cálculo do RFG a partir desta fórmula.

Uma importante observação a ser feita é que a estimativa do RFG deve ser normalizada para a superfície corpórea, uma vez que o estadiamento da DRC foi realizado a partir de uma superfície corporal padrão de 1,73 m². Por exemplo, para uma pessoa com superfície corporal de 1,9 m² e com depuração de creatinina estimada não corrigido = 60 mL/min, teremos, na realidade, um RFG = 54,6 mL/min/1,73 m².

Complicações da doença renal crônica

A perda progressiva da função renal acarreta diversas alterações sistêmicas, descritas abaixo:

- Alteração do controle volêmico: de maneira geral, pacientes com DRC têm dificuldade de concentrar ou diluir a urina. Classicamente, há menor capacidade de excreção de sódio e água, com tendência à hipervolemia, se não houver adequação da ingestão hídrica e/ou de sal. Um dos primeiros sintomas da DRC, a noctúria, é manifestação dessa incapacidade de concentração urinária. Por outro lado, certas patologias renais cursam com comprometimento tubular importante, podendo causar poliúria, com tendência à desidratação se houver redução da oferta hídrica.
- Desnutrição: um dos sintomas clássicos da uremia, a anorexia, decorre tanto do acúmulo de escórias nitrogenadas quanto do maior estado inflamatório sistêmico, podendo levar a perda ponderal e desnutrição proteico--calórica.
- Anemia: diversas causas contribuem para anemia na DRC, sendo a deficiência relativa de eritropoetina (EPO) a principal causa. A EPO é produzida nos rins, pelos fibroblastos peritubulares, e atua na medula óssea estimulando células precursoras de células vermelhas a proliferar. Na DRC ocorre perda da massa renal e, portanto, menor produção de EPO. A DRC é também uma situação de inflamação sistêmica, proporcionando o desenvolvimento da anemia da doença crônica. Citocinas inflamatórias inibem a ação da eritropoetina na medula óssea e estimulam a produção hepática da hepcidina, um peptídeo que inibe a absorção intestinal de ferro e a mobilização do ferro estocado nos macrófagos do sistema retículo endotelial. Portanto, é muito comum na DRC a deficiência de ferro. Além disso, as perdas de ferro são comuns em pacientes com DRC, uma vez que eles frequentemente apresentam displasias vasculares na parede intestinal, associadas à enterorragia. Pacientes em hemodiálise também apresentam perdas sanguíneas relacionadas ao procedimento. Outro aspecto que contribui para a anemia da DRC é a menor vida média da hemácia. Nos pacientes com função renal normal, a vida média das hemácias é de cerca de 120 dias, enquanto nos pacientes com DRC a vida média das hemácias é de cerca de 90 dias. Esse aspecto ainda não está bem esclarecido, estando pos-

sivelmente relacionado a certo grau de hiperesplenismo. Os pacientes com DRC, como será explicado a seguir, apresentam hiperparatireoidismo (i.e., um maior funcionamento das glândulas paratireoides). Nessa situação ocorre fibrose da medula óssea e menor produção de glóbulos vermelhos. Ainda concorrem para anemia da DRC as deficiências de vitamina B12 e ácido fólico, por conta das restrições alimentares recomendadas para esses pacientes. A anemia causa palidez cutânea, indisposição, diminuição da atenção e insuficiência cardíaca. Ela costuma aparecer na categoria 3 de DRC e é quase universal nos pacientes nas categorias mais avançadas de DRC.

- Imunodeficiência: por redução da imunidade celular e humoral;
- Doença mineral óssea da DRC: na DRC ocorrem diversas situações que estão associadas à maior produção de paratormônio (PTH). Sendo elas: a diminuição da eliminação renal de fósforo, a deficiência de vitamina D ativa e diminuição do cálcio sérico. Com a perda da função renal ocorre menor eliminação renal de fósforo, que induz a produção, nos osteócitos, de FGF23, uma proteína que tem a função de evitar o aumento sérico de fósforo. O FGF23 diminui a reabsorção tubular de fósforo e, portanto, aumenta a excreção renal de fósforo. O FGF23 também inibe a 1α-hidroxilase, enzima renal que acrescenta uma hidroxila na 25(OH)vitamina D, transformando-a na 1,25(OH), vitamina D, a forma mais ativa da vitamina D, que já tem sua produção diminuída por conta da perda da massa renal que ocorre na DRC. Em decorrência da deficiência de vitamina D, ocorre menor absorção intestinal de cálcio e, com isso, hipocalcemia.
- Distúrbios hidroeletrolíticos: notadamente acidose metabólica e hipercalemia.

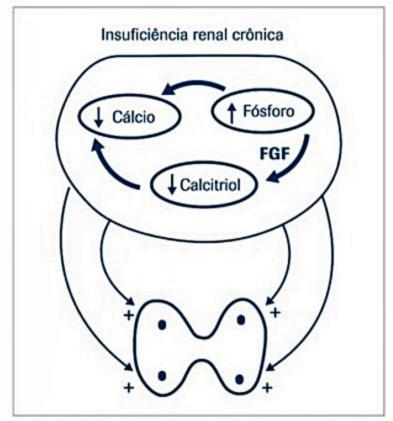


Figura 3. Fisiopatologia do hiperparatireoidismo na DRC.

O controle do pH sanguíneo é dependente dos pulmões, rins e tampões plasmáticos. Nos rins, o excesso de íons H⁺ é eliminado por meio de acidez titulável e aumento de excreção de amônia. Nos estágios mais avançados de DRC, a capacidade de produção de amônia é limitada, com predisposição para acidose metabólica. Existem evidências de associação entre acidose metabólica e progressão da DRC, sendo recomendada a manutenção dos níveis de bicarbonato sérico acima de 22 mEq/L.

Com relação ao potássio, à medida que ocorre a perda de função renal, existe um aumento de sua fração de excreção pelos seguintes mecanismos: aumento do fluxo intratubular de potássio, aumento da oferta de sódio ao néfron distal, elevação da produção de aldosterona e aumento dos canais ROMK no néfron distal, com consequente aumento tubular das concentrações de potássio. Porém, nas categorias mais avançadas de DRC, tais mecanismos compensatórios tendem a ser insuficientes, com tendência ao acúmulo de potássio. A relevância clínica disso é de enorme importância, uma vez que a hipercalemia pode ser fatal na DRC, por estar associada a arritmias graves, como a fibrilação ventricular.

Exames clínicos e laboratoriais

Avaliação	Exames
Avaliação clínica global	Pressão arterial Peso corporal Colesterol total e frações Glicemia de jejum/hemoglobina glicosilada
Avaliação renal	Ureia Creatinina Urina 1 Albuminúria Ultrassonografia de rins e vias urinárias
Distúrbios hidroeletrolíticos e acidobásicos	Sódio Potássio Gasometria venosa
Distúrbios do metabolismo ósseo-mineral	Cálcio iônico e total Fósforo 25-OH vitamina D Paratormônio Fosfatase alcalina
Avaliação hematológica	Hemograma completo Contagem de reticulócitos Perfil de ferro, vitamina B12, ácido fólico

Prevenção da progressão da doença renal crônica

Existem diversas medidas medicamentosas e comportamentais que auxiliam na prevenção da progressão da DRC. As principais recomendações são:

 Redução da proteinúria. Pode ser obtida por meio das seguintes medidas: redução da ingestão diária de proteínas para < 0,8 g de proteína/kg de peso corporal, uso de inibidores de conversão de angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA).

- 2. Controle de pressão arterial. Recomendam-se alvos < 140/90 mmHg somente se não houver microalbuminúria (< 30 mg albuminúria em 24h). Para quaisquer outros níveis de albuminúria, recomenda-se pressão arterial < 130/80 mmHg. Além de IECA/BRA, diuréticos e bloqueadores de canal de cálcio devem ser inicialmente considerados, mas qualquer outra classe pode ser associada com o objetivo de controle da pressão arterial.
- Restrição de ingestão de sódio. Indicada como adjuvante no controle volêmico e pressórico, recomenda-se reduzir ingestão de cloreto de sódio para níveis inferiores a 5 g/dia (2 g de sódio elementar).
- 4. Controle de diabete melito. Redução de níveis de hemoglobina glicosilada para valores inferiores a 7% podem promover redução de proteinúria e, consequentemente, da progressão da DRC.
- Evitar drogas nefrotóxicas. Entre elas destacam-se os anti-inflamatórios não esteroidais e contraste iodado como principais agentes nefrotóxicos.
- Redução de peso e atividade física. Ambos estão associados com menor progressão da DRC. O controle de dislipidemia (colesterol LDL < 100 mg/dL) também é útil nesse contexto.
- Cessar tabagismo. Adjuvante no controle da progressão da aterosclerose, que está francamente associada à disfunção renal crônica.
- Correção da acidose metabólica. Existem evidências que sugerem que a manutenção de níveis de bicarbonato acima de 22 mEq/L diminui a progressão da DRC.

Causas de descompensação aguda da doença renal crônica

Durante o curso da DRC, diversas intercorrências podem suscitar pioras agudas da função renal. Tais surtos podem contribuir para aceleração da evolução da DRC, devendo ser prontamente identificados e tratados (Quadro 4).

Recentemente, o papel da lesão inflamatória renal tem ganhado espaço como importante causa de descompensação aguda da função renal. Pacientes sépticos, mesmo após adequada reposição volêmica, podem seguir oligúricos por disfunção da função tubular. Outra causa raramente reconhecida corresponde a quadros de congestão venosa, induzida por excesso de reposição volêmica ou falência aguda de ventrículo direito, pela redução da filtração glomerular induzida por hipertensão venosa.

Tratamento da doença renal crônica

O tratamento de um paciente com DRC deve ser multidisciplinar, com envolvimento de médicos, enfermeiros, nutricionistas, psicólogos, assistentes sociais e fisioterapeutas. Pelo caráter sistêmico da doença, dividir o tratamento conforme alterações clínicas e laboratoriais auxilia seu manejo.

Causas pré-renais (baixo débito)	Causas renais (lesão renal intrínseca ou inflamatória)	Causas pós-renais (obstrutivas)
Desidratação	Sepse	Litíase obstrutiva
Disfunção ventricular esquerda aguda	Antibióticos (aminoglicosídeos, antifúngicos, vancomicina)	Neoplasias de trato genitourinário
Sepse (antes de ressuscitação volêmica)	Mioglobina	
Excesso de diurético	Contraste iodado	
	Pigmentos biliares	
	Anti-inflamatório não hormonal	

Manejo da anemia

O tratamento da anemia é vital nos pacientes com DRC, tanto por evitar desenvolvimento de complicações cardiovasculares, notadamente hipertrofia ventricular esquerda, quanto por evitar transfusões de hemoderivados (que aumentam a exposição a antígenos populacionais, dificultando um posterior transplante renal do ponto de vista imunológico).

O tratamento farmacológico da anemia deve ser feito por meio da reposição de ferro, preferencialmente por via parenteral. Considera-se tal reposição quando a saturação da transferrina encontra-se inferior a 30%, com valores de ferritina abaixo de 500 ng/mL.

Posteriormente, pode-se associar medicamentos estimuladores da eritropoese, que são classicamente indicados quando níveis de hemoglobina (Hb) estão abaixo de 10 g/dL em tratamento conservador de DRC e após a suplementação de ferro. Deve-se evitar correção da Hb para valores similares aos da população geral, pelo risco de eventos tromboembólicos.

Doença mineral óssea

Controle de fósforo sérico

Um dos pilares do tratamento da doença mineral óssea (DMO) associada à DRC consiste no controle do fósforo sérico. Para isso, considera-se restrição alimentar de fósforo (entre 700 a 1.000 mg/dia), com o objetivo de manter os níveis de fósforo sérico dentro dos valores de normalidade. Os principais alimentos que devem ter seu consumo reduzido estão descritos a seguir:

Alimentos ricos em fósforo:

- Carnes em geral.
- Ovos.
- Leite e seus derivados.
- Grãos (feijão, amendoim, nozes, ervilha, soja).

- Corantes e conservantes (muitas vezes encontrados em alimentos processados artificialmente).
 - Refrigerantes (sobretudo os derivados de cola).

Uma possibilidade a ser considerada consiste no uso de quelantes de fósforo, como o carbonato de cálcio ou sevelamer. Tais medicações devem ser ingeridas antes ou junto às refeições, como forma de redução da absorção de fósforo intestinal.

Reposição de 25(OH)vitamina D

Paralelamente ao controle do fósforo sérico, a suplementação de 25(OH)vitamina D é importante no controle da DMO da DRC. Com a progressão da DRC, menor é a capacidade dos rins em hidroxilar tal substância em sua forma ativa, a 1,25(OH)₂vitamina D (calcitriol). Dessa forma, a reposição de 25(OH)vitamina D para valores acima de 30 ng/mL é indispensável como tentativa de otimização da gênese de calcitriol. Pode-se usar o ergocalciferol ou colecalciferol como reposição.

Análogos de vitamina D

O calcitriol produzido a partir da hidroxilação da 25(OH)vitamina D nos rins inibe a produção de paratormônio pelas glândulas paratireoides. Se houver hiperparatireoidismo secundário (níveis de PTH > 65 pg/mL), a despeito da restrição de fósforo, uso de quelantes de fósforo e reposição de 25(OH)vitamina D, pode-se utilizar medicamentos como o calcitriol ou paricalcitol, como forma de supressão de PTH.

Calcimiméticos

São ativadores alostéricos do receptor de cálcio das glândulas paratireóideas, aumentando a sensibilidade dessas glândulas ao cálcio extracelular. Devem ser usados somente em pacientes dialíticos, quando os níveis de cálcio e fósforo estiverem elevados (i.e., quando o uso de análogos de vitamina D deve ser evitado).

Paratireoidectomia

Está indicada em pacientes com DRC nas seguintes situações:

- Hiperparatireoidismo secundário, com PTH > 800 pg/mL associado a:
- Hipercalcemia ou hiperfosfatemia refratárias ao tratamento clínico.
- Calcificações extraósseas ou arteriolopatia urêmica calcificante (calcifilaxia).
- Doença óssea avançada e progressiva que não responde ao tratamento clínico.
- Glândulas paratireóideas volumosas à ultrassonografia (> 1,0 cm³).

Hipertensão arterial

O tratamento deve ser amplo, abrangendo tanto alterações comportamentais quanto medicamentosas. As principais recomendações são descritas a seguir.

Restrição de sódio

Limitar ingestão de sódio, conforme preconizado pela dieta Dash, é de fundamental importância para controle pressórico nessa população.

Restrição hídrica

Deve sempre ser recomendada quando há sinais ou sintomas de sobrecarga hídrica, como presença de edema de membros inferiores, turgência de veias jugulares, crepitações à ausculta pulmonar, queixa de dispneia, ortopneia e dispneia paroxística noturna.

Diuréticos

Trata-se de uma classe de medicações essencial em pacientes com DRC, por ajudar no restabelecimento do balanço hídrico. Os mais utilizados são os diuréticos de alça, os diuréticos tiazídicos e os antagonistas da aldosterona (com a ressalva de que esta última classe pode induzir hipercalemia).

Anti-hipertensivos

Qualquer classe de anti-hipertensivos pode ser utilizada em pacientes com DRC. Preferencialmente, utilizar IECA ou BRA (especialmente se proteinúria), por haver evidências de retardo de progressão da DRC, tanto em diabéticos quanto em não diabéticos. O uso combinado dessas medicações é contraindicado em pacientes com fatores de risco cardiovascular adicionais, principalmente pelo risco de hipercalemia.

Vacinação

Pacientes com DRC devem receber todas as vacinas do calendário vacinal básico, acrescidas de:

- Hepatite A (2 doses).
- Hepatite B (4 doses: 0, 1, 2 e 6 meses).
- Influenza anual.
- Pneumocócica 23v (2 doses com intervalos de 5 anos entre elas).
 - Varicela (2 doses).
 - Haemophilus influenzae B (dose única).

Distúrbios hidroeletrolíticos

Existem diversas alterações hidroeletrolíticas que podem surgir no curso da DRC, algumas secundárias à própria doença renal, com suas esperadas alterações de função tubular e outras em virtude do manejo clínico, medicamentoso. A seguir, o Quadro 5 mostra as causas possíveis do distúrbio hidroeletrolítico.

Indicações de terapia de substituição renal

Considera-se indicação de terapia de substituição renal (TSR) para os pacientes com DRC estágio V com, ao menos, um dos sintomas a seguir:

Distúrbio hidroeletrolítico	Principals causas	Tratamento ambulatorial	
Hipercalemia	Uso de IECA/BRA, antagonistas da aldosterona. Progressão da DRC	Descontinuar drogas que causem hipercalemia Introduzir diuréticos Restringir ingestão de alimentos ricos em potássio	
Hipocalemia	Uso de diuréticos Diarreia/vômitos Baixa ingestão de potássio Hipomagnesemia/alcalose metabólica Síndromes de Bartter, Gitelman ou Liddle	se	
Acidose metabólica	Progressão da DRC Acidose tubular renal	Reposição de bicarbonato	
Alcalose metabólica	Uso excessivo de diuréticos Síndrome de Bartter Síndrome de Gitelman	Ajuste de dose de diuréticos Considerar antagonistas da aldosterona	
Hipematremia	Uso de diuréticos de alça + restrição hídrica	Ajuste da dose de diuréticos e adequação da ingestão hídrica	
Hiponatremia	Elevada ingestão hídrica (associada ou não a diuréticos de alça) Uso de diuréticos tiazídicos Uso de antidepressivos	Ajuste da dose de diuréticos e adequação da ingestão hídrica	
Hipomagnesemia	Uso excessivo de diuréticos Síndrome de Gitelman, Bartter	Ajuste de dose de diuréticos Reposição de magnésio	
Hipercalcemia	Uso excessivo de medicações a base de cálcio/vitamina D Hiperparatireoidismo Tumores (produção de PTHrp)	Ajuste de medicações Tratamento do hiperparatireoidismo ou causa-base	
Hipocalcemia	Redução da produção de calcitriol	Reposição de colecalciferol Considerar reposição de cálcio	
Hiperfosfatemia	Hiperparatireoidismo, com disfunção renal associada	Restrição alimentar de fósforo Uso de quelantes de fósforo	
Hipofosfatemia Hiperparatireoidismo, com função tubular renal preservada Deficiência de vitamina D Acidose tubular renal proximal		Tratamento da doença de base Reposição de vitamina D Reposição de fósforo	

- Hipervolemia refratária à restrição de sódio e água e ao uso de diuréticos.
- Anorexia ou sintomas gastrintestinais (náuseas, vômitos).
 - Hipercalemia/acidose refratárias ao tratamento clíico.
- Pericardite, sangramentos ou encefalopatia atribuíveis à uremia.

Portanto, a indicação de TSR é iminentemente clínica, associada à determinação do ritmo de filtração glomerular. Pacientes com DRC podem seguir o tratamento conservador mesmo com valores de depuração de creatinina tão baixos quanto 5 a 10 mL/min/1,73 m², desde que permaneçam assintomáticos, sem perda ponderal e sem alterações clínico-laboratoriais relevantes.

Terapias de substituição renal

Existem quatro possibilidades a serem ponderadas diante da necessidade de indicar TSR ao paciente com DRC:

- Hemodiálise.
- Diálise peritoneal.
- Transplante renal.
- Tratamento conservador (paliação).

A escolha do método é uma decisão conjunta entre o paciente e toda a equipe que o assiste (especialmente, médicos, enfermeiros e psicólogos). A princípio, o transplante renal é a melhor opção de TSR, por conferir maior sobrevida em longo prazo em relação aos métodos dialíticos. No entanto, por conta da escassez da oferta de órgãos, raramente é possível realizar um transplante renal preemptivo (i.e., antes do início de outra TSR), a não ser que exista um doador de rim (transplante intervivos). Desse modo, em geral, elege-se entre hemodiálise e diálise peritoneal. A primeira é comumente realizada em centros especializados, três vezes por semana. A segunda é realizada em ambiente domiciliar, sendo o paciente – ou o cuidador – responsável pela realização do método. A escolha de uma ou outra modalidade, portanto, depende de uma série de outros fatores, como: idade do paciente, peso corporal, diurese residual, capacidade de autocuidado, nível de instrução, adesão à terapia medicamentosa, tipo de residência, entre outros. Para indicação de hemodiálise, não existem contraindicações absolutas. Para diálise peritoneal, existem algumas restrições, como obesidade, pouca diurese residual e ausência de suporte familiar adequado.

Por fim, em alguns casos, como pacientes debilitados por outros motivos que não pela DRC, como neoplasias avançadas, outras doenças crônicas avançadas, demência grave e acamados, especialmente quando houver expectativa de vida inferior a 1 ano, pode-se optar por não iniciar TSR. Nesses casos, está justificada a manutenção da terapia conservadora como parte dos cuidados de fim de vida, por não se acrescentar qualidade de vida ao paciente.

Considerações finais

A DRC é uma entidade cuja incidência é crescente, por conta do envelhecimento populacional e do aumento da prevalência de doenças crônicas como hipertensão arterial e diabete melito. O diagnóstico precoce da DRC, por meio de exame de creatinina sérica, e seu acompanhamento adequado, com controle dos fatores de risco para sua progressão e suspensão de medicamentos e procedimentos potencialmente nefrotóxicos, podem alterar a evolução dessa doença e evitar diversas complicações cardiovasculares, ósseas e sistêmicas. Por fim, se necessário for, existem opções para substituição renal, que possuem o intuito de prolongar a sobrevida e aumentar a qualidade de vida desses pacientes.

Referências bibliográficas

- Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Watanabe Y, dos Santos DR. [Report of the Brazilian Chronic Dialysis Census 2012]. J Bras Nefrol. 2014 Jan-Mar;36(1):48-53.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDI-GO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3:1-150.
- Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of chronic clinical disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Kidney Int. 2009;76(113):S50-99.
- II Diretrizes Brasileiras de Prática Clínica para o Distúrbio Mineral e Osseo na DRC-2011 – JBN. 2011;33(2 Supl.1).
- Diretriz para o Tratamento da Anemia no Paciente com Doença Renal Crônica – JBN. 2007;29(4 Supl. 4).
- Guia de Vacinação da Sociedade Brasileira de Imunizações para Pacientes Especiais. 2013/2014.
- 7. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12. ed, 2011, Elsevier Inc.

Tratamento da Doença Renal Crônica: Diálise

Rosilene Motta Elias Manuel Carlos Martins Castro

SUMÁRIO

Introdução, 681

Epidemiologia da diálise no Brasil, 681

Preparo para terapia de substituição renal: diálise, 682

Educação do paciente e seus familiares, 682

Escolha do tipo de terapia de substituição renal, 682

Momento para criação de acesso para diálise, 683

Hemodiálise, 684

Princípios de funcionamento da hemodiálise, 684

Taxa de ultrafiltração e peso seco, 684

Dialisato, 685

Qualidade do acesso vascular, 686

Anticoagulação, 687

Adequação de hemodiálise, 687

Cuidados especiais em pacientes dialíticos, 688

Diálise peritoneal, 688

Fisiologia da cavidade peritoneal, 690

Implantação do cateter peritoneal, 691

As soluções de diálise peritoneal, 691

Modalidades de diálise peritoneal, 691

Adequação de diálise peritoneal, 692 Complicações na diálise peritoneal, 692

Considerações finais, 693

Referências bibliográficas, 693

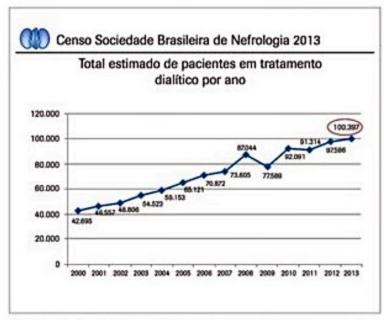
Introdução

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada pela diminuição permanente e geralmente progressiva da função renal, trazendo consequências deletérias ao paciente. Quando a filtração glomerular cai abaixo de 15 mL/min/1,73 m², ocorre a chamada injúria renal crônica (IRC) estágio 5. Nessa faixa de função renal, os rins perdem a capacidade de regular o meio interno, de modo que o paciente torna-se intensamente sintomático. Na DRC estágio 5, as opções terapêuticas são os métodos de depuração artificial do sangue (diálise peritoneal ou hemodiálise) e o transplante renal.

Epidemiologia da diálise no Brasil

Os primeiros ensaios clínicos experimentais com o tratamento dialítico ocorreram entre 1913 e 1923 nos Estados Unidos, e a primeira hemodiálise realizada no Brasil ocorreu em 19 de maio de 1949. Inicialmente, os métodos dialíticos eram utilizados apenas no tratamento de intoxicações exógenas e de pacientes com insuficiência renal aguda (IRA). A partir da década de 1960, essas terapias passaram a ser disponibilizadas também para o tratamento de manutenção de pacientes portadores de IRC. Isso ocorreu em função do desenvolvimento de vias de acesso estáveis para a realização da diálise e de equipamentos eficientes e confiáveis que permitiram prolongar a vida dos pacientes com segurança e conforto¹. Certamente, essa foi a primeira experiência com sucesso de substituição da função de um órgão vital em toda a história da humanidade.

A cada ano, cerca de 34 mil brasileiros desenvolvem IRC estágio 5 dialítico e necessitam iniciar programa de terapia de substituição renal (TSR). A grande maioria (cerca de 90%) inicia TSR por meio da hemodiálise (HD), aproximadamente 10% por diálise peritoneal (DP), e uma pequena minoria é submetida ao transplante renal preemptivo, geralmente com doador vivo-parente, antes do início do tratamento dialítico. No Brasil, a incidência de pacientes com DRC iniciando TSR é de aproximadamente 170 casos por milhão de habitantes (pmp). Esse número cresce a uma velocidade de 6% ao ano nos últimos 3 anos; entretanto, estima-se que ele represente apenas a metade do número de brasileiros que realmente necessitem iniciar diálise anualmente2. Ainda no Brasil, em 2013, o número estimado de pacientes em tratamento dialítico foi de 100.397. Esse número vem aumentando gradualmente, cerca de 3% ao ano em relação ao ano de 2010 (Figura 1). Isso significa que a prevalência de pacientes mantidos em programa de TSR (diálise e transplante) é de aproximadamente 700 pacientes pmp, o que é muito inferior à prevalência descrita nos Estados Unidos (1.870 pmp), nos países europeus (900-1.000 pmp) e em diversos países latino-americanos (800-1.100 pmp)3.



■ Figura 1. Pacientes mantidos em programa de terapia de substituição renal no Brasil, no período de 2000 a 2013.

Segundo dados do censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia em 2013, a taxa anual de mortalidade nos pacientes mantidos em diálise em nosso país é de cerca de 17,9%. Ela é certamente elevada em relação à população geral, mas é semelhante à observada nos Estados Unidos em 2012 (18,3%) e ligeiramente superior à descrita em diversos países da Europa (p. ex., Inglaterra 14,9%). As principais causas de mortalidade nesses pacientes são as doenças cardiovasculares e infecciosas, isso é particularmente relevante nos pacientes incidentes com menos de 90 dias em TRS. Não obstante, não é infrequente se observar pacientes mantidos em programa dialítico crônico há mais de 20 ou 30 anos. O custo de um programa de TSR é extremamente elevado, alcançando valores anuais superiores a um bilhão e meio de reais (diálise, transplante renal, vias de acesso e medicamentos de alto custo). No Brasil, cerca de 90% do tratamento é financiado pelo Sistema Único de Saúde.

Preparo para terapia de substituição renal: diálise

Os pacientes portadores de DRC devem ser encaminhados ao nefrologista, para preparo da TSR, quando apresentam uma taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 30 mL/min⁴. O encaminhamento precoce se relaciona com menores taxas de mortalidade inicial, morbidade, dias de hospitalização por ano e custo do tratamento. Além disso, o encaminhamento precoce está associado com maior proporção de pacientes com acesso vascular permanente para HD e maior taxa de transplante antes da diálise⁵⁻⁷.

A indicação para o início do tratamento dialítico deve ser estabelecida principalmente a partir da identificação de manifestações clínicas da uremia (síndrome urêmica), que constituem prenúncio inequívoco de diálise (Quadro 1). Em geral, elas ocorrem nos pacientes com TFG ou

Indicações absolutas	Indicações relativas
Hipervolemia refratária a diuréticos Hipertensão arterial refratária Sinais e sintomas de encefalopatia Sinais e sintomas de pericardite Sangramentos atribuíveis à uremia Hiperpotassemia não controlada	Anorexia progressiva Náuseas e vômitos persistentes Prurido resistente e intenso Acidose metabólica não controlada Alterações de memória e atenção Depressão

depuração de creatinina inferior a 10 mL/min. O momento mais adequado para iniciar TSR é controverso e não existe uma recomendação baseada apenas em um nível específico de função renal. O tratamento dialítico tende a ser iniciado mais precocemente nos portadores de diabete melito e insuficiência cardíaca congestiva, geralmente quando a TFG está entre 12 e 15 m/min. Também, nos pacientes que apresentam sinais de desnutrição proteico-energética, como redução espontânea da ingestão proteica, hipoalbuminemia e redução da massa corporal, está indicado o início precoce da diálise. Porém, ainda existem dúvidas sobre se o início precoce resulta em melhora da sobrevida ou se simplesmente estigmatiza pacientes com maior número de comorbidades.

Educação do paciente e seus familiares

Tanto os pacientes como seus familiares devem ser orientados quanto à DRC e suas implicações. A educação no preparo para a TSR deve ser iniciada quando a TFG for inferior a 30 mL/min/1,73 m². O nefrologista deve informar ao paciente o diagnóstico, o prognóstico e as opções de tratamento de substituição renal disponíveis. Tais informações devem ser esclarecidas e discutidas, levando-se em consideração a idade, a presença de comorbidades, o tipo de doença renal de base e os aspectos sociais e familiares, pois essas variáveis têm grande impacto na decisão final e suas consequências. Evidências mostram que tais condutas estão relacionadas com a melhora na qualidade de vida dos pacientes, no preparo precoce para o tratamento dialítico e na maximização das oportunidades terapêuticas, inclusive o transplante renal preemptivo.

Escolha do tipo de terapia de substituição renal

Quando o paciente com DRC apresenta TFG inferior a 30 mL/min/1,73 m², as modalidades de TSR devem ser apresentadas e discutidas. Para a maior parte dos pacientes e na ausência de contraindicações, a escolha do método de tratamento deve se basear na preferência do paciente. No serviço de nefrologia do HCFMUSP, foi criado um Ambulatório Multidisciplinar de Orientações (AMO), onde os pacientes são esclarecidos sobre o funcionamento, as vantagens e desvantagens de cada método (Quadro 2). Além disso, eles recebem orientações de uma equipe multidisciplinar especializada na abordagem desses ca-

Hemodiálise		Diálise peritoneal		
Vantagens	Desvantagens	Vantagens	Desvantagens	
Tratamento realizado por profissionais especializados Geralmente 3× por semana Contato frequente com outros pacientes e profissionais	Horário fixo de tratamento Punção da fístula Risco de infecção (cateter venoso) Sensação de fadiga entre as sessões Dieta mais restrita	Tratamento em casa com visitas periódicas ao centro Fácil execução Preserva a função renal residual Independência do paciente Horários mais flexíveis Dieta menos restrita	Cateter peritoneal Risco de peritonite Necessidade de local adequado para o armazenamento do materia e a realização das trocas	

sos, que envolve médicos, enfermeiros, assistentes sociais e psicólogos.

A DP é o método de escolha para o tratamento de crianças, especialmente naquelas com menos de 20 kg de peso, para os pacientes com impossibilidade de acesso vascular e para doentes que não toleram a HD (p. ex., cardiopatas graves e cirróticos). Pacientes diabéticos, por conta da maior sobrecarga de glicose na DP, apresentam piora da síndrome metabólica, além de maior dificuldade no controle da glicemia. Pacientes muito obesos apresentam maior benefício com a HD, não só em função da maior necessidade de depuração de solutos, mas também pela maior dificuldade técnica para realização da DP. Estudos observacionais envolvendo grande número de doentes que analisaram a morbidade e a mortalidade de pacientes idosos e de portadores de insuficiência cardíaca e/ou de diabete melito mostraram melhor evolução naqueles mantidos em programa de HD quando comparados àqueles mantidos em DP34.

Momento para criação de acesso para diálise

O momento adequado para definir o tipo de TSR e a instalação do acesso vascular ou peritoneal (Figura 2) é um dos mais importantes determinantes para a qualidade e a segurança do tratamento dialítico. A fistula arteriovenosa (FAV) com vasos nativos é a melhor opção de acesso vas-

cular para a HD e deve ser criada entre 3 e 6 meses antes do início da TSR, geralmente quando a TFG estiver ao redor de 20 mL/min. Esse intervalo de tempo é necessário, pois as FAV nativas necessitam de um período de maturação antes do seu uso para HD. Além disso, dependendo da experiência do cirurgião e da qualidade dos vasos, até 50% das FAV necessitam de segunda intervenção, por conta da falência primária ou estenose. No sentido de poupar o território vascular para futura criação de uma FAV, deve-se evitar o implante de cateteres centrais e limitar as punções venosas periféricas ao menor número possível.

Na impossibilidade de se criar uma FAV com veia nativa, existe a possibilidade da confecção de uma fístula com utilização de próteses de politetrafluoretileno (PTFE). Esse tipo de acesso vascular geralmente é realizado um mês antes do início da HD, tem uma sobrevida inferior à FAV nativa e é pouco utilizado em nosso meio.

No caso de pacientes com impossibilidade total para criação de uma FAV, e em alguns casos especiais em que se destacam: crianças com menos de 20 kg, indivíduos muito idosos, pacientes com insuficiência cardíaca grave, pacientes com déficit cognitivo acentuado e pacientes com aversão a punção com agulhas, é possível criar um acesso vascular para HD por meio do implante de cateteres venosos de longa permanência, tunelizados, com cuff. Esses cateteres podem ser utilizados imediatamente após o implante. Esse fato tem crescente e indevidamen-



Figura 2. Acessos para diálise. (A) Fístula arteriovenosa. (B) Cateter venoso tunelizado de longa permanência. (C) Cateter de diálise peritoneal.

te atraído as equipes médicas envolvidas no cuidado de pacientes em HD.

No caso da DP, o implante do cateter deve ser realizado cerca de 1 mês antes do início do tratamento. Isso garante uma melhor cicatrização da ferida operatória e reduz a taxa de complicações mecânicas. Mesmo nos pacientes em programa de DP, ter uma FAV madura e pronta para uso tem seus benefícios. Não podemos esquecer que uma parcela considerável desses pacientes eventualmente necessita migrar para HD, temporária ou definitivamente, por complicações mecânicas, infecciosas ou por falência do método.

Hemodiálise

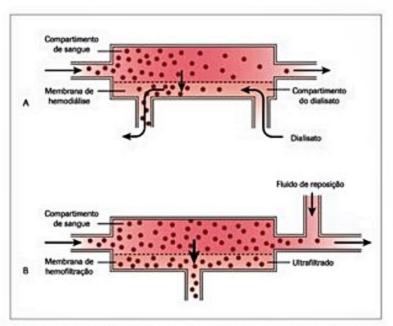
A hemodiálise é a terapêutica mais utilizada para tratamento, controle e manutenção vital de pacientes portadores de DRC em estágio 5 dependentes de diálise. Atualmente, no Brasil, mais de 100 mil pacientes são mantidos em programas de HD crônica.

Princípios de funcionamento da hemodiálise

A HD remove os solutos urêmicos e o excesso de água acumulados, além de restabelecer o equilíbrio eletrolítico e acidobásico do organismo. Essa modalidade de TSR se baseia na transferência de solutos e líquidos por meio de uma membrana semipermeável que separa os compartimentos do sangue e do dialisato (banho de diálise) no interior de um hemodialisador (filtros capilares). A membrana semipermeável permite a passagem bidirecional de moléculas de pequeno peso molecular (eletrólitos, ureia, creatinina, potássio etc.), mas impede a transferência de moléculas maiores e de elementos figurados (proteínas séricas, hemácias, leucócitos, bactérias e vírus). A transferência pode ocorrer no sentido do sangue para o dialisato (depuração de toxinas como ureia, creatinina, fósforo, potássio, ácido úrico, moléculas médias etc.) ou no sentido inverso, do dialisato para o sangue, com a recomposição do meio interno (cálcio e bicarbonato).

Essa transferência de solutos pode ser feita de duas maneiras, como mostra a Figura 3:

- Difusão: passagem de moléculas de soluto do compartimento mais concentrado para o menos concentrado, por meio de uma membrana semipermeável. A difusão é a maior responsável pela remoção de solutos durante a HD clássica (p. ex., para a ureia cerca de 90 a 95%).
- Convecção: por meio de um gradiente pressórico na membrana semipermeável (pressão transmembrana) ocorre a ultrafiltração da água plasmática, que carrega consigo o soluto. No caso de solutos com peso molecular pequeno e diâmetro próximo ao tamanho do poro, o soluto é arrastado pela água ultrafiltrada sem variação na concentração. Na HD clássica, esse processo contribui com menos de 10% da massa de pequenos solutos removida durante a diálise, pois o volume de ultrafiltração é pequeno. Isso não ocorre nas técnicas de diálise utilizando o princípio da convecção, como a hemofiltração, em



■ Figura 3. Representação esquemática do transporte de soluto através da membrana semipermeável. (A) Hemodiálise: a concentração de solutos (círculos vermelhos) no compartimento sanguíneo é alta no início do filtro com redução do gradiente de difusão ao longo da membrana (linha tracejada), a ultrafiltração é pequena (representada pela seta que atravessa a membrana). (B) Hemofiltração: A concentração do soluto se mantém inalterada ao longo da membrana tanto no compartimento sanguíneo quanto no ultrafiltrado. Os poros na membrana (linha tracejada) são maiores, permitindo a passagem de moléculas de maior tamanho e a remoção de grandes volumes de fluido. Fluido de reposição é infundido no compartimento sanguíneo após o filtro para compensar o grande volume ultrafiltrado durante a passagem do sangue pelo filtro.

Fonte: Scott, 2014.

que, dependendo do tamanho do paciente, o volume de água plasmática ultrafiltrada pode atingir valores entre 50 e 90 L/sessão. Existe ainda uma técnica de diálise mista, a hemodiafiltração, que combina desses dois tipos depuração, difusão e convecção, durante a sessão de diálise. Nessa técnica de diálise, o volume de convecção não necessita ser tão alto, cerca de 15 a 25 L/sessão, pois uma parcela grande do transporte de solutos é feita por difusão. As terapias convectivas representam importante avanço no manejo dos pacientes em diálise, particularmente naqueles com doença cardiovascular grave que apresentam hipotensões graves e frequentes durante a sessão de diálise com a técnica difusional. Entretanto, os métodos de diálise por convecção exigem um bom acesso vascular, que permita um fluxo de sangue no circuito extracorpóreo de pelo menos 350 a 400 mL/min, a fim de garantir o elevado volume de convecção necessário para assegurar um bom transporte de solutos13-15.

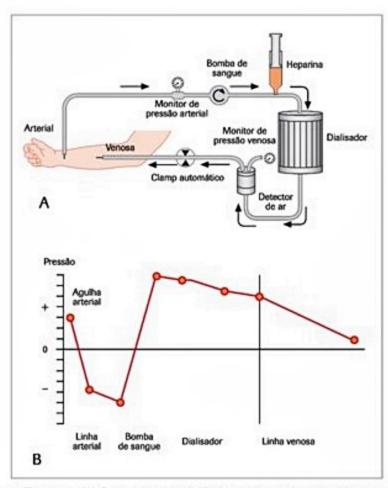
Taxa de ultrafiltração e peso seco

A remoção de líquidos durante a HD é feita pelo processo de ultrafiltração, o qual é gerado pelo gradiente de pressão hidrostática transmembrana. Essa pressão pode ser exercida de duas maneiras: pressão positiva aplicada no compartimento do sangue no circuito extracorpóreo ou pressão negativa aplicada na solução de diálise que banha a membrana dialisadora. Os modernos aparelhos de HD utilizam sofisticadas câmeras de balanceamento, que por meio da leitura das pressões no compartimento sanguíneo do circuito extracorpóreo regulam a pressão transmembrana pelo ajuste da pressão do dialisato, o que permite modular a taxa de ultrafiltração (UF) de acordo com a perda de peso prescrita durante a diálise.

Uma vez que o paciente inicie o programa de HD, é necessário ajustar seu peso seco. Esse peso corresponde àquele que o paciente deve atingir ao fim da sessão de diálise para garantir a condição euvolêmica. Aliado a uma adequada complacência vascular, ao atingir o peso seco, o paciente é capaz de manter a pressão arterial controlada durante o ciclo da diálise. A estimativa do peso seco é clinicamente difícil, principalmente nos pacientes sem edema periférico e que utilizem grande quantidade de anti-hipertensivos. Na maioria das vezes, a estimativa é feita com tentativa e erro, o que favorece episódios de hipotensão e cãibras durante ou após a sessão de HD. Para evitar instabilidade hemodinâmica, não se deve prescrever taxas de UF superiores a 10 mL/kg/h durante uma sessão de HD¹¹.

Dialisato

Os componentes principais do sistema extracorpóreo de HD estão esquematizados na Figura 4.



■ Figura 4. (A) Componentes principais do sistema extracorpóreo de hemodiálise. (B) Pressões ao longo do circuito.

Fonte: Johnson, 2015.

A caracterização dos modelos de aparelhos de HD foi formulada a partir do tipo de banho de diálise a ser utilizado:

- Banho pré-preparado: consiste em um tanque no qual o dialisato é preparado antes do início da diálise, adicionando-se o concentrado polieletrolítico à água pura. Um sistema de bombas impulsiona o banho aquecido através do dialisador. Esse sistema, praticamente em desuso, voltou a ser produzido com moderna tecnologia (p. ex., Sistema Genius Fresenius Medical Care).
- Sistema proporcional de preparo do dialisato: consiste em um sistema complexo, no qual, em uma pequena câmara, adicionam-se continuamente à água tratada por osmose reversa o concentrado polieletrolítico e a solução de bicarbonato, em proporção determinada. É o sistema mais usado nas máquinas de HD atuais. Essa solução é, então, aquecida, tem sua condutividade testada e é bombeada para o dialisador. Nas máquinas de proporção existe um monitor de UF que regula a pressão do dialisato e ajusta a pressão transmembrana, tornando o processo dialítico mais seguro e tranquilo (Figura 5).
- Dialisato: solução de diálise ou "banho" de diálise. No seu preparo, a primeira exigência é que a água seja isenta de contaminantes químicos e de partículas em suspensão, embora não precise ser estéril, visto que bactérias e outros microrganismos não ultrapassam a membrana dialisadora. Nos aparelhos de HD de proporção, são usados dois tipos de concentrado, o polieletrolítico e o bicarbonato. Por causa da precipitação de magnésio e cálcio na presença de bicarbonato, é necessário separar esses componentes. A concentração final dos diversos eletrólitos após a diluição e a composição final do dialisato são especificadas na Tabela 1. A concentração de sódio deve ser de aproximadamente 138 mEq/L, o que garante maior estabilidade hemodinâmica, particularmente nos pacientes hiponatrêmicos e naqueles com necessidade de



Figura 5. Máquinas de hemodiálise com sistema de proporção.

Tabela 1. Composição de uma solução de hemodiálise padrão comum no Brasil Componente Concentração mEq/L Sódio Potássio 1 ou 2** Cálcio 2,5-3-3,5 Magnésio 1 109,5 Cloro Glicose 100 mg/dL Bicarbonato 32*** Pode ser ajustado entre 135 a 145, dependendo do aparelho de hemodiálise. ** Pode ser acrescentado manualmente cloreto de potássio para atingir valores *** Pode ser ajustado entre 24 a 40 mEq/L, dependendo do aparelho de

elevadas taxas de UF. A concentração de potássio varia em razão dos níveis séricos do paciente, mas não se deve prescrever gradientes muito elevados entre o potássio sérico e o do dialisato, pois isso aumenta o risco de arritmias graves e morte súbita. Nos casos de hipercalemia grave, uma opção seria ajustar a concentração de potássio no dialisato de acordo com a variação da concentração do potássio sérico no decorrer da diálise. Para correção de acidose metabólica, preconiza-se o uso de soluções contendo bicarbonato de sódio como tampão, em concentrações em torno de 32 a 36 mEq/L. No passado, utilizavam-se soluções de acetato com fonte de base, entretanto esse ânion implica vasodilatação e miocárdio-depressão, agravando a instabilidade hemodinâmica durante a diálise. Evitar a excessiva alcalemia pós-diálise é importante, pois ela está associada com maior taxa de infecções e morte cardiovascular. A concentração de cálcio deve ser individualizada de acordo com as concentrações de cálcio, fósforo e paratormônio do paciente. Geralmente a prescrição inicial utiliza dialisato com concentração de cálcio 3 mEq/L, pois isso garante um balanço de cálcio próximo de zero durante a HD. Além desses elementos químicos, o dialisato contém cloro e magnésio. O acréscimo de glicose no dialisato é opcional, mas em pacientes diabéticos ocorrem menos episódios de hipoglicemia e hiperglicemia de rebote26.

O fluxo de dialisato através do hemodialisador varia de 500 a 800 mL/min. Portanto, durante uma sessão de HD, ocorre o contato do sangue do paciente com cerca de 120 a 190 L de fluido dialisador. Esse grande volume semanal de água em contato com o sangue (360 a 480 L) e os longos períodos em que os pacientes são mantidos em programa de HD explicam o risco de intoxicação por traços de metais e outros elementos normalmente presentes na água. Daí, a óbvia exigência de uso de água pura do ponto de vista físico-químico e microbiológico para a realização da HD.

Dialisadores: filtros responsáveis pelas trocas difusionais e a ultrafiltração do plasma. Os modelos mais utilizados de hemodialisadores são os fabricados com fibras

ocas, nos quais o sangue flui por meio de numerosos capilares com diâmetro interno em torno de 200 μ , e o dialisato banha esses capilares externamente. O sangue e o dialisato fluem em direções opostas, maximizando o gradiente de difusão ao longo da membrana. A performance do dialisador está relacionada à área da superfície da membrana (coeficiente de transferência de massa – K_oA), ao diâmetro dos poros e à sua permeabilidade a água (coeficiente de ultrafiltração – K_{uf}). Essas membranas são fabricadas com uma variedade de tipos de materiais que apresentam maior ou menor biocompatibilidade com o sangue (cuprofano, polissulfona, acetato de celulose, poliacrilonitrila etc.).

Qualidade do acesso vascular

Na hemodiálise, o sucesso da terapia depuradora extracorpórea depende da presença de um bom acesso vascular. Para tanto, tais características são fundamentais: facilidade de utilização, elevado fluxo de sangue no circuito extracorpóreo (300 a 450 mL/min), baixa resistência no retorno venoso, longevidade e baixa probabilidade de acidentes hemorrágicos, coagulação e infecção. As opções atuais para o acesso vascular são: a FAV com veias nativas, a prótese com enxerto arteriovenoso e os cateteres venosos centrais²².

Como citado previamente, a FAV com veia nativa é o acesso de eleição. Deve ser confeccionada preferencialmente no antebraço não dominante em posição radiocefálica, para preservar os vasos mais proximais que poderão no futuro ser utilizados para a confecção de novas FAV. As principais vantagens desse tipo de acesso são: evitar o indesejável uso de cateteres venosos centrais; menores taxas de infecção; menor necessidade de hospitalização; menor custo do procedimento; menor taxa de obstrução por trombos; e, finalmente, menores índices de morbidade e mortalidade.

A prótese de PTFE é pouco utilizada em nosso meio, mas é uma opção nos casos em que não se pode esperar o tempo de maturação da FAV. As fistulas com enxerto apresentam em relação aos cateteres menor taxa de infecção. As próteses permitem fácil canulação, devendo apresentar uma grande extensão para garantir diversos sítios de punção, o que diminui os riscos da formação de pseudoaneurismas.

Cateteres de duplo lúmen implantados por canulação percutânea da veia jugular, preferencialmente à direita (melhor fluxo e facilidade técnica), são largamente empregados como acessos vasculares temporários, enquanto se aguarda a confecção da FAV. Deve-se evitar acessos nas veias subclávias pelo maior risco de estenose e consequente inutilização do membro ipsilateral para confecção da fístula. Deve-se evitar, também, os cateteres femorais pelo risco de trombose venosa, o que impõem dificuldades técnicas durante a realização do transplante renal. Nos pacientes cuja necessidade de hemodiálise se faz por um período mais prolongado e na presença de dificuldades técnicas para a criação de uma FAV, pode-se implantar um cateter tunelizado de longa permanência com cuff. Esses cateteres apresentam elevado índice de infecção e obstrução mecânica, necessitando de cuidados especiais para evitar essas complicações, o que limita muito sua aplicabilidade clínica.

Anticoagulação

Um aspecto essencial no tratamento hemodialítico é a prevenção da coagulação do sangue no circuito extracorpóreo, o qual induz elevado grau de trombogenicidade. Outros fatores associados que aumentam o risco de coagulação são: hematócrito alto, taxa de UF elevada, transfusão de hemoderivados durante a HD e reduções do fluxo de sangue através do circuito. A anticoagulação sistêmica com heparina não fracionada é a mais utilizada. A técnica e as doses variam muito entre as diversas unidades de diálise. No HCFMUSP os esquemas preconizados para heparinização são:

- Contínua: solução 250 UI/mL (5.000 UI em 20 mL de SF 0,9%), bolus inicial de 5 mL (1.250 UI) seguido de infusão contínua (média 1.000 a1.250 UI/h), suspensa entre 30 e 60 min antes do encerramento da sessão de diálise.
- Intermitente: dose inicial de 1.250 UI, seguida de bolus 1.250 UI a cada hora de diálise até 30 ou 60 min antes do encerramento da sessão.

Recomenda-se o controle da anticoagulação por meio do tempo de coagulação ativado ou do tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA), visando atingir três a quatro vezes o valor basal, uma vez que a resposta anticoagulante é individual. Entretanto, na prática clínica, pela dificuldade de monitorização da anticoagulação por meio dos modelos de cinética da heparina, a prescrição é empírica nos pacientes com baixo risco de sangramento, e os ajustes da dose de heparina são feitos individualmente, dependendo dos sinais de coagulação do sistema extracorpóreo. Em pacientes com risco de sangramento ativo, pode-se utilizar a técnica de HD sem anticoagulante, com lavagem do circuito extracorpóreo com SF 0,9% (p. ex., 100 mL a cada 30 min), não esquecendo de adicionar o volume infundido à taxa de UF.

Adequação de hemodiálise

A maioria dos pacientes que iniciam HD apresenta algum grau de função renal residual, que promove depuração adicional de água e solutos. Geralmente, nos primeiros 3 a 6 meses em HD há uma perda progressiva da função renal residual, quer por episódios repetidos de hipotensão intradialítica quer pelo estado microinflamatório associado a esse tipo de terapia. A perda da função renal residual induz a necessidade de ajustes na dose da terapia. Em média, três sessões semanais com duração de 4 horas são suficientes para evitar complicações clínicas urêmicas, ofertando dose adequada de diálise. Essa modalidade é chamada de HD convencional, sendo a técnica oferecida pela maioria das clínicas de diálise no Brasil, abrangendo mais de 90% dos pacientes. É possível variar

a relação tempo-frequência do tratamento, o que permitiu introduzir o conceito da HD diária com cinco a seis sessões semanais. Nesse esquema, a sessão pode ser longa noturna (6 a 8h/sessão durante o sono) ou curta diária (2 a 3h/sessão). O aumento da frequência e/ou do tempo de tratamento promove vantagens clínicas como: diminuição da flutuação do volume do fluido extracelular com redução dos episódios de hipotensão intradialítica, melhor controle bioquímico, melhor controle de pressão arterial com redução de massa ventricular, além de maior reabilitação social, qualidade de vida e menor taxa de mortalidade¹⁷⁻²¹.

Para que o paciente receba uma dose adequada de diá lise, são importantes a escolha correta do dialisador, um acesso vascular que proporcione um fluxo de sangue em torno de 300 a 450 mL/min e um fluxo de solução de diálise entre 500 e 800 mL/min^{9,10}.

A dose de diálise a ser ofertada a um paciente portador de IRC pode ser predeterminada e conferida, desde que tenhamos conhecimento de variáveis como a depuração do dialisador (K), o tempo de tratamento (t) e o volume de distribuição do soluto a ser removido (V). A ureia foi escolhida como soluto-marcador por causa da facilidade de dosagem e por apresentar um volume de distribuição semelhante ao da água corporal total, o qual pode ser facilmente estimado por meio do peso do paciente. Além disso, a variação na concentração de ureia durante o ciclo da diálise permite calcular a taxa de ingestão proteica no intervalo interdialítico.

Um dos índices empregados para definir a eficiência dialítica e a adequação da HD é o Kt/V da ureia. Para os pacientes mantidos em programa crônico dialítico, valores de Kt/V ≥ 1,2 estão relacionados a menor morbidade e mortalidade 13,16. Para se garantir um Kt/V ofertado superior a 1,2, é aconselhável prescrever um Kt/V igual a 1,4. Esse cálculo pode ser feito multiplicando a depuração de ureia do dialisador (K, em mL/min) pelo tempo de diálise previsto (t em min), dividindo o resultado pelo volume de distribuição (V em mL), que para a ureia corresponde a 60% do peso corpóreo 12. Para avaliar a dose de HD oferecida durante uma sessão, podemos utilizar fórmulas indiretas. A mais utilizada é a equação de 2ª geração proposta por Daugirdas:

$$Kt/V = -Ln (R - 0.008 \times t) + (4 - 3.5 \times R) \times UF/P$$

Em que:

R = é a razão entre a concentração de ureia pós e prédiálise(mg/dL);

t = tempo de tratamento (minutos);

UF = é o volume ultrafiltrado durante a HD (L);

P = o peso do paciente após a HD (kg).

Um modo simples para estimar a dose de diálise é a taxa de redução de ureia durante a diálise (TRU). Nesse método, a ureia pós-diálise (Upós) é subtraída da ureia pré-diálise (Upré), o resultado é dividido pela Upré e multiplicado por 100 para resultado em porcentagem (%).

Um valor de TRU maior que 65% guarda uma relação direta com Kt/V de 1,2. O cálculo da TRU é expresso na fórmula:

TRU (%) = $[(Upré - Upós)/Upré] \times 100$

Cuidados especiais em pacientes dialíticos

Além da dose de diálise, o médico deve estar atento ao ganho de peso no período interdialítico e aos pequenos e frequentes ajustes no peso seco do paciente. Esses cuidados são essenciais para o controle da pressão arterial, assim como para evitar uma retirada de fluidos maior que a necessária e, com isso, um maior risco de alterações hemodinâmicas durante o período intradialítico. A monitoração contínua das pressões nas linhas do circuito extracorpóreo da diálise, além da monitoração rigorosa da pressão arterial, irá alertar nos casos de instabilidade hemodinâmica, que deverão ser prontamente atendidos e tratados. Além da hipotensão, não é incomum durante ou logo após a sessão de HD a ocorrência de cãibras, hipertensão arterial, náuseas, vômitos e cefaleia. Complicações menos comuns incluem febre e convulsões. Felizmente, complicações mais graves, com risco inerente de morte, como a embolia gasosa e a hemólise, são raros por conta do nível de segurança dos equipamentos atuais. Perdas sanguíneas podem ocorrer em razão da ruptura do dialisador ou por coagulação do sistema de diálise. Quadros infecciosos são comuns em pacientes mantidos em HD e em DP, de modo que o uso de antibióticos deve ser criterioso, observando-se, ainda, a depuração desses medicamentos durante o processo dialítico (Quadro 3). Suplementação e correção de doses devem ser realizadas rotineiramente.

Além da dose de tratamento, outros parâmetros devem ser avaliados e ajustados para melhorar a sobrevida dos pacientes em HD. Nesse sentido, o controle da anemia, do estado nutricional e da doença mineral e óssea (DMO) são fundamentais. No Brasil, os pacientes são submetidos mensalmente a exames laboratoriais, conforme as normas estabelecidas pelo Ministério da Saúde na Portaria n. 389 de 20148. Para a anemia, deve-se manter a hemoglobina entre 10 e 12g/dL, atentando para a necessidade de reposição de ferro e do uso de estimuladores de eritropoese (p. ex., eritropoetina)23. A desnutrição em diálise é um dos maiores determinantes da taxa de mortalidade, principalmente em associação com infecções. Atenção especial para pacientes com índice de massa corporal (IMC) menor que 23 kg/m², albumina menor que 3,8 g/dL, ureia pré-diálise menor que 90 mg/dL e creatinina sérica menor que 6,5 mg/ dL, pois, no paciente sem função renal residual, esses índices são bons e importantes marcadores do estado nutricional24. A DMO está associada a maior morbidade e mortalidade, não só pelo maior risco cardiovascular associado à calcificação vascular, mas também em consequências da calcificação extraóssea e riscos de fraturas patológicas. Na insuficiência renal, em razão da resistência óssea, a concentração do paratormônio deve ser mantida entre 3 e 9 vezes o valor superior de referência, para permitir uma adequada remodelação óssea. Além disso, o controle da hiperfosfatemia com o uso de quelantes de fósforo e dieta; a reposição de vitamina D nos pacientes com níveis abaixo de 30 ng/mL; e uso de análogos de vitamina D e/ou calcimiméticos para bloqueio da secreção do paratormônio ajudarão a prevenir e retardar a osteodistrofia renal. Pacientes refratários ao tratamento clínico devem ser avaliados quanto à necessidade de paratireoidectomia²⁵.

Diálise peritoneal

A diálise peritoneal é uma das modalidades de tratamento utilizadas em pacientes com DRC. Na década de 1950 e 1960, foi usada predominantemente para manejo da IRA, somente nos anos 1970 com o surgimento da diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC) essa técnica foi introduzida no tratamento de DRC. No Brasil, tem sido empregada em uma parcela pequena do total de pacientes em diálise (10%), cerca de 9 mil pacientes, sendo 3.500 em DPAC, 5.600 em diálise peritoneal automatizada e 100 em diálise peritoneal intermitente hospitalar. Não obstante, em alguns países como o México, a DP chega a ser a principal modalidade de tratamento. E especialmente indicada para o tratamento de crianças e pacientes com dificuldade na obtenção de um acesso vascular. Além disso, pode ser uma opção interessante para pacientes com instabilidade hemodinâmica durante as sessões de HD. Em muitas regiões do interior do Brasil, é uma forma de TSR essencial, dada a distância dos pacientes de um serviço de nefrologia.

Sua grande vantagem é ser de fácil instalação e execução, tornando-se viável mesmo em hospitais sem grandes recursos técnicos. Recentemente, houve renovado interesse nesse tipo de diálise, pois, com o desenvolvimento de algumas variantes técnicas, foi possível garantir diálise e ultrafiltração contínuas. Como técnica contínua, ela mantém constâncias bioquímica e hídrica, além de estabilidade hemodinâmica. Uma série de características torna a DP uma opção interessante para uma porcentagem significativa de pacientes portadores de DRC. Entre essas características, destacam-se: ser uma técnica de uso simples, necessitar de acesso peritoneal de instalação rápida e fácil, usar membrana natural intracorpórea e biocompatível, apresentar permeabilidade a toxinas urêmicas de até 50.000 daltons e, finalmente, dispensar o uso de anticoagulantes. Entretanto, contrapondo-se a essas vantagens existem desvantagens na DP, entre elas: ser menos eficiente que a HD na remoção de solutos e apresentar baixa sobrevida do método em médio e longo prazo, além de necessitar de treinamento e local adequado para a realização das trocas do líquido peritoneal a fim de evitar complicações infecciosas.

Existem poucas situações em que a DP está contraindicada. Todas são contraindicações relativas e não absolutas. Dependentes, portanto, da análise da relação riscobenefício e da viabilidade de uso de outros métodos de depuração em casos individuais. As principais contrain-

Medicamento	DP	HD	Medicamento	DP	HD
Antibióticos			Anti-hipertensivos		
Anfotericina B	Não	Não	Diazóxido	Sim	Sim
Etambutol	Sim	Sim	Guanetidina	?	
Isoniazida	Sim	Sim	Metildopa	Sim	Sim
Rifampicina	Não (?)	Não (?)	Nitroprussiato	Sim	Sim
Amicacina	Sim	Sim	Reserpina	Não	Não
Gentamicina	Sim	Sim	Propranolol	?	Não
Canamicina	Sim	Sim			
Tobramicina	Sim	Sim	Digitálicos		
Estreptomicina	Não	Sim	Digoxina	Não	Não
Cefazolina	Não	Sim	Digitoxina	Não	Não
Cefoxitina	Não	Sim			
Cefalotina	Sim	Sim	Diuréticos		
Cefalexina	Sim	Sim	Furosemida	?	Não
Clorafenicol	Não	Sim	Tiazídicos	?	?
Clindamicina	Não	Não			
Eritromicina	Não (?)	Não (?)	Antineoplásicos		
Metronidazol	7	Sim	Azatioprina	?	Sim
Penicilina G	Não	Sim	Ciclofosfamida	?	Sim
Ampicilina	Não	Sim	Citarabina	?	?
Carbenicilina	Sim	Sim	5-fluorouracila	?	Sim
Oxacilina	Não	Não	Metotrexato	Sim	Sim
Sulfametoxazol-trimetoprima	Não	Sim	Vincristina	?	?
Vancomicina	Não	Não			
		1000	Corticosteroides		
Analgésicos			Cortisona	?	Não
Acetominofen	Não	Sim	Metilprednisolona	?	Sim
AAS	Sim	Sim	Prednisona	?	?
Propoxifeno	Não	Não	Dexametasona	?	?
Sedativos			Hipoglicemiantes		
Fenobarbital	Sim	Sim	Clorpropramida	Não	?
Diazepam	Não	Não	Tolbutamida	?	?
Haldol	?	?	Insulina	?	?
Pentobarbital	Não	Não			
Clorpromazina	Não	Não	Outros		
			Heparina	Não	Não
Antiarrítmicos			Carbamazepina	?	?
Lidocaína	?	Não	Fenitolna	?	Não
Procainamida	?	Sim	Primidona	?	Sim
Propranolol	?	Não	Galamina	Sim	Sim
Quinidina	Sim	Sim	Colestiramina	?	?
	1.000000	Too Silver	Alopurinol	?	?
			Indometacina	?	?
			Felbutazona	?	?

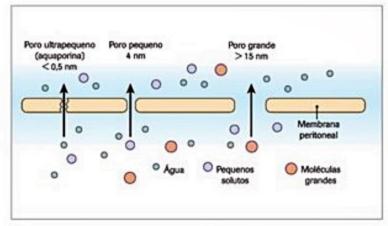
dicações são: incapacidade de aprendizado da técnica e da realização segura das trocas pelo paciente, cirurgia abdominal recente, peritonite, aderências múltiplas intra-abdominais que dificultem a colocação do cateter ou favoreçam o aparecimento de múltiplas lojas, presença de estomas na parede abdominal e defeitos diafragmáticos congênitos ou adquiridos.

Fisiologia da cavidade peritoneal

A cavidade peritoneal, normalmente um espaço virtual, é delimitada pelo peritônio parietal, que recobre a parede muscular abdominal, e pelo peritônio visceral, que recobre as vísceras existentes dentro da cavidade abdominal. A superfície exata da membrana peritoneal não é bem conhecida; parece ser semelhante à superfície corpórea. Entretanto, somente uma pequena fração da superfície peritoneal, cerca de 0,5%, participa no processo da diálise, sendo o peritônio visceral o principal responsável pela área efetiva de troca.

Quando se infunde solução de diálise no espaço peritoneal, ocorre transferência de soluto entre o sangue e a solução dialisadora. Tal troca se faz por meio de três estruturas distintas: capilar, interstício peritoneal e mesotélio. O transporte de líquidos através da membrana peritoneal, ou seja, a UF, se faz através das aquaporinas (poros ultrapequenos presentes nas membranas das células endoteliais dos capilares peritoneais) e através dos poros pequenos (junções celulares das células endoteliais). Esse processo ocorre principalmente pelo gradiente de pressão osmótica criado pela elevada concentração de glicose nas soluções de diálise. O transporte de solutos realiza-se de maneira passiva, segundo dois processos: difusão (gerado pelo gradiente de concentração entre o sangue e o dialisato, através dos poros pequenos) e convecção (arraste de solutos durante o processo de ultrafiltração). Todavia, a difusão é o processo responsável pela maior parte da transferência de solutos durante a DP. Existem ainda na membrana peritoneal os poros grandes, que correspondem a menos 0,1% dos poros, por onde ocorre a passagem de proteínas. A Figura 6 ilustra esquematicamente esses poros, cujas distribuição e função são conhecidas como teoria dos três poros28.

Ao longo do tempo de permanência da solução de diálise na cavidade peritoneal, a concentração de glicose diminui progressivamente à medida que ela é absorvida a favor de seu gradiente de concentração pelos poros pequenos. Isso leva à redução do gradiente osmótico e da taxa de UF. Paralelamente, parte do fluido ultrafiltrado é continuamente reabsorvido da cavidade peritoneal por meio da drenagem linfática. Assim, em um ciclo de diálise, o pico de volume intraperitoneal é máximo quando a UF iguala-se ao ritmo de absorção linfática da cavidade peritoneal. A partir desse momento, ocorre diminuição progressiva do volume intraperitoneal, pois a absorção linfática supera a UF. Desse modo, o volume drenado poderá ser inferior ao infundido, quando o tempo de permanência da solução de diálise for muito prolongado²⁹.



■ Figura 6. Modelo dos três poros. Os poros pequenos, no meio do diagrama, representam a maior via de passagem através do peritônio, pelos quais pequenos solutos passam por difusão, e a água, por convecção. Pelos poros grandes, à direita do diagrama, macromoléculas passam lentamente por convecção do plasma para a cavidade peritoneal. Os poros ultrapequenos, à esquerda do diagrama, são representados pelas aquaporinas permeáveis a água, mas impermeáveis aos solutos.

Fonte: Johnson, 2015.

De acordo com a velocidade de transporte de glicose pela membrana peritoneal, os pacientes podem ser classificados em alto ou baixo transportador, por meio da realização do teste de equilíbrio peritoneal (PET)31. Essa classificação pode variar no mesmo paciente ao longo do tempo. Progressivamente, há um aumento da absorção de glicose com o tempo do programa de diálise peritoneal, consequente ao processo inflamatório na membrana peritoneal, ocasionado por episódios de peritonites ou pela bioincompatibilidade das soluções de diálise (pH baixo, osmolaridade alta, produtos de degradação de glicose). Essa inflamação está associada a neoangiogênese na membrana peritoneal e consequente aumento do número de poros pequenos, pelos quais a glicose vai sendo absorvida. Posteriormente, a progressão desse processo inflamatório leva a produção de colágeno e espessamento peritoneal, podendo evoluir para uma situação de fibrose da membrana peritoneal com perda da capacidade funcional e, em casos graves, para peritonite esclerosante29.

Novas soluções de diálise peritoneal, mais biocompatíveis contendo aminoácidos ou icodextrina como promotores da ultrafiltração, foram desenvolvidas e estão em uso em muitos países, mas ainda pouco disponíveis no Brasil. A icodextrina é um polímero da glicose, pouco absorvido pelo peritônio e que sustenta a ultrafiltração por períodos de até 12 horas. Sua ação é semelhante à glicose a 4,25%, mas sem os riscos do ganho calórico e da exposição do peritônio a altas concentrações de glicose. As bolsas de icodextrina podem ser usadas uma vez ao dia no tempo de permanência maior. Atenção para os pacientes diabéticos, pois parte da icodextrina absorvida é convertida em maltose, o que pode interferir na leitura dos glicosímetros, com falsas leituras de glicose elevada e uso inadvertido de doses maiores de insulina.

Implantação do cateter peritoneal

O acesso para DP crônica se faz por um cateter flexível inserido na cavidade abdominal, por meio de anestesia local e sedação. Anestesia geral é reservada para pacientes com cirurgias abdominais prévias ou inserções complicadas. O cateter pode ser inserido sob visão direta via minilaparotomia, por via percutânea usando a técnica de Seldinger ou via laparoscópica, a depender da experiência de cada centro. Em nosso serviço, a técnica percutânea é realizada pela equipe de nefrologistas treinados, e os índices de complicações são baixos. Nos casos mais complicados, o implante é feito por via laparoscópica pela equipe cirúrgica. Em casos de urgência, a DP poderá ser iniciada imediatamente após a inserção do cateter, desde que o volume infundido seja menor, e o paciente permaneça em decúbito dorsal durante a diálise. Todavia, sempre que possível deve-se aguardar 4 semanas para uma melhor cicatrização da ferida operatória. Nesse período, o paciente deve receber o treinamento para o cuidado e a manipulação do cateter, além dos ensinamentos para realização da DP no ambiente domiciliar30.

As soluções de diálise peritoneal

As soluções de DP comercializadas possuem composições eletrolíticas semelhantes à do plasma normal desproteinizado, exceto por ter o bicarbonato substituído por acetato ou lactado. A concentração comum encontrada é: sódio 132 mEq/L, cálcio 3,5 mEq/L, cloreto 95 mEq/L, magnésio 0,5 mEq/L, lactato 40 mEq/L, pH 5,2 (4 a 6,5), não se utilizando rotineiramente potássio na solução de diálise. O banho de DP contém concentrações elevadas de glicose (1.500 mg/dL) para manter a osmolalidade da solução de diálise superior à do plasma, visando atingir a ultrafiltração desejada. Caso haja necessidade de maior UF, usam-se soluções com maior concentração de glicose, de 2.500 a 4.250 mg/dL (solução a 2,5 até 4,25%). E conveniente que tais soluções hipertônicas não sejam utilizadas de maneira continuada, mas intercaladas com soluções a 1,5%, reservando seu uso para os períodos que a solução de diálise fica mais tempo na cavidade peritoneal ou por um curto período quando o paciente necessita de uma taxa de UF maior. As soluções mais concentradas em glicose podem causar peritonite química, dor abdominal intensa, alterações eletrolíticas e hiperglicemias graves. O volume infundido na cavidade peritoneal varia de 1.500 a 2.500 mL por troca. Quanto maior o volume e o número de trocas por hora, maior será a eficiência da terapia; entretanto, é necessário avaliar a tolerância do paciente para eventuais efeitos colaterais (dor e distensão abdominal e mecânica respiratória).

Modalidades de diálise peritoneal

Entre as técnicas de DP propostas, destacam-se: a diálise peritoneal intermitente (DPI), a diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC) e a diálise peritoneal automatizada (DPA) (Quadro 4).

A diálise peritoneal intermitente (DPI) é o método mais antigo, mas atualmente pouco utilizado. Consiste em tratamento por 12 a 20 horas, duas a três vezes por semana ou quando necessário em dias alternados, para intensificar a dose de diálise. Durante as sessões de diálise devem ser realizadas de 15 a 25 trocas de solução, executadas com o auxílio de uma máquina cicladora.

A diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC) é um método de depuração contínua no qual se infunde de 1,5 a 3 L de solução dialisadora na cavidade peritoneal, de forma manual por meio da força de gravidade (Figura 7). A técnica consiste em manter continuamente líquido de diálise na cavidade peritoneal, com renovação do banho a cada 4 a 8 horas (i.e., são realizadas de três a cinco trocas ao dia), totalizando 8 a 10 L/dia. Esse tipo de diálise mostrou-se mais eficiente, pois mantém uma depuração sanguínea constante, mimetizando o estado de equilíbrio no controle dos solutos e líquidos corpóreos, além de possibilitar maior mobilização do paciente entre as trocas.

A diálise peritoneal automática (DPA) se assemelha à técnica da DPAC, mas utiliza uma máquina cicladora para realização das trocas de solução dialisadora. As diversas formas de prescrição estão detalhadas no Quadro 4. Essa técnica tem a vantagem de ser realizada normalmente durante a noite, enquanto o paciente dorme e, na maioria das vezes, é suficiente para manter o equilíbrio metabólico do paciente. Tem maior indicação em crianças e em pacientes que não podem interromper suas atividades durante o

Manual – trocas são ma	nuals
DPAC	Três a quatro trocas diurnas com permanência de 4-6 horas e uma troca noturna com permanência de 6 a 9 horas
Automática – trocas são	feitas por uma máquina cicladora
DPIN com cavidade seca	Cinco a sete trocas notumas com permanência de 1-2 horas e cavidade seca durante o dia. Duração da terapia 8-10h
DPCC	Quatro a sete trocas noturnas com permanência de 1-2 horas e cavidade com líquido durante o dia (podendo acrescenta 1 troca no meio do dia)
DP tidal	Na primeira troca, não se drena todo o volume infundido; nas demais, infusão de líquido para completar o volume normal de permanência e drenagem, sempre de parte do líquido existente na cavidade; cavidade sempre com líquido de diálise
DPI	De 15 a 25 trocas durante 12 a 20 horas. 2 a 3 sessões semanais

peritoneal tidal; DPI: diálise peritoneal intermitente.

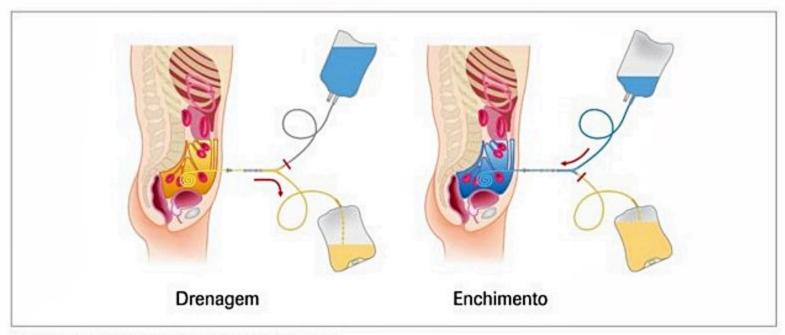


Figura 7. Diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC).
Fonte: http://www.latinoamerica.baxter.com/brasil/pacientes/doencas/dialise-peritoneal.html

dia para a realização das trocas manuais impostas pela DPAC ou comparecer a um serviço de nefrologia para HD.

Adequação de diálise peritoneal

A prescrição da DP depende do volume de infusão em cada ciclo, o qual varia de acordo com o tamanho do paciente; do tempo de permanência da solução de diálise na cavidade peritoneal, o qual depende do número de trocas; e do tempo total de duração da diálise. Outros fatores importantes que devem ser considerados no momento de escolher a modalidade de DP são as características de transporte do peritônio e a função renal residual. Pacientes altos transportadores se beneficiam de trocas com tempo de permanência menor, e, ao contrário, os baixos transportadores se beneficiam de um tempo de permanência maior. À medida que o paciente vai perdendo função renal residual, é necessário aumentar a dose de diálise por meio do aumento do tempo de terapia, do número de trocas e/ou do volume de infusão. Todavia, desde que bem prescrita, sendo uma forma de terapia diária, a DP diminui muito as variações do perfil metabólico do paciente, que passa a apresentar bom apetite com melhora do estado nutricional, correção do distúrbios ácido- -base e da hipercalemia, além do adequado controle hidrico27.

Outra ferramenta utilizada para a adequação da diálise é o Kt/V, em que K é o clearance de ureia, multiplicado pelo tempo (t) dividido pelo volume de distribuição de ureia (V). Diferentemente da HD, soma-se a dose de diálise peritoneal (Kt/V peritoneal) à função renal residual (Kt/V renal), ambos medidos a cada 4 meses e 2 meses, respectivamente. A soma dos dois valores é multiplicada por 7, e o valor obtido deve ser no mínimo 1,7, para que a diálise ofertada seja adequada³². O cálculo do Kt/V em DP é feito por meio das equações:

Kt/V renal:
$$\frac{U \text{ ur/U pl} \times \text{Vur}}{\text{V}} \times 7 \text{ dias} +$$

+ Kt/V peritoneal:
$$\frac{\text{U d/U pl} \times \text{Vd}}{\text{V}} \times 7 \text{ dias}$$

Em que:

U ur: dosagem de ureia na urina (mg/dL)

U pl: dosagem de ureia no plasma (mg/dL)

U d: dosagem de ureia no dialisato (mg/dL)

Vur: Volume urinário em 24h (L)

Vd: Volume dialisato drenado em 24h

 $V: 0,6 \times peso (kg)$

Além da dose de diálise, a UF também deve ser ajustada à medida que a função renal residual diminui, sendo necessário em média 750 mL/dia nos pacientes anúricos. Nesses casos, podem ser usadas bolsas mais hipertônicas com glicose a 2,5 e 4,25% ou icodextrina. Semelhante ao teste de equilíbrio peritoneal (PET), também pode ser realizado o teste de ultrafiltração para melhor avaliação, sendo volume ultrafiltrado menor que 400 mL considerado como falência de filtração.

Complicações na diálise peritoneal

Apesar de a DP ser considerada segura e de fácil execução, nossa experiência e os relatos de literatura mostram que a morbidade e a mortalidade relacionadas ao processo não devem ser desprezadas. O curso de uma sessão de DP normalmente é isento de complicações graves, embora o surgimento de intercorrências de pequena gravidade possa ser esperado. Muitas das complicações descritas durante a DP são potencialmente evitáveis. Daí a importância de conhecê-las para que se possa prevenilas, diagnosticá-las prontamente e tratá-las de maneira eficaz³³. Das principais complicações observadas e inerentes a essa técnica dialítica, destacam-se:

- Complicações mecânicas: dores abdominais e torácicas, sangramentos intra-abdominais, vazamento de líquido de diálise, fluxo inadequado de fluidos por meio do cateter, perfuração ou laceração de vísceras ocas, pneumoperitônio e hidrotórax, hérnias inguinais ou umbilicais.
- Complicações infecciosas: peritonite e infecção do óstio de saída e do túnel subcutâneo do cateter. Essas complicações geralmente estão associadas a falha de técnica asséptica do paciente e/ou cuidador no momento das trocas ou manipulação do cateter, sendo importante a reorientação em cada episódio de peritonite.
- Complicações clínicas: hiper e hipovolemia, hiperglicemia, hipernatremia, perda proteica pelo efluente e alterações pulmonares (atelectasias e derrame pleural).

Considerações finais

Pacientes com doença renal crônica devem ser encaminhados ao nefrologista quando a TFG for inferior a 30 mL/min para que recebam as orientações sobre o processo dialítico e programação de acesso para diálise quando a TFG for menor que 20 mL/min. Uma vez alcançado o estágio 5 da doença renal crônica, os pacientes necessitam em tempo variável iniciar algum método de TSR, seja diálise ou transplante. Atualmente existem duas técnicas de diálise: a hemodiálise e a diálise peritoneal. Dependendo das características clínicas, sociais e psicológicas do paciente, é possível escolher o método que melhor se adapte à sua vida (Figura 8).

Atualmente, estudos observacionais não mostram grande diferença em mortalidade entre as duas técnicas de terapia dialítica, principalmente quando se levam em consideração os benefícios obtidos pelo paciente. Assim, a escolha do método dialítico deve ser uma decisão da equipe multiprofissional em conjunto com o paciente e seus familiares. Finalmente, uma vez iniciada a diálise, os pacientes devem ser avaliados continuamente para ajustes de dose de diálise e prevenção das complicações associadas a cada método.

Referências bibliográficas

- Oliveira MB, Romão Jr JE, Zatz R. End-stage renal disease in Brazil: epidemiology, prevention, and treatment. Kidney Int. 2005;67(Suppl. 97):S82-S86.
- Sesso R, Lopes AA, Thomé FS, Lugon J, Watanabe I, Santos DR. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise Crónica 2012. J Bras Nefrol. 2014;36(1):48-53.
- Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo de Diálise 2013. Disponível em: http://www.sbn.org.br/>.
- Sociedade Brasileira de Nefrologia. Diretrizes para doença renal crônica. J Bras Nefrol. 2004;26(Supl. 1):1-87.

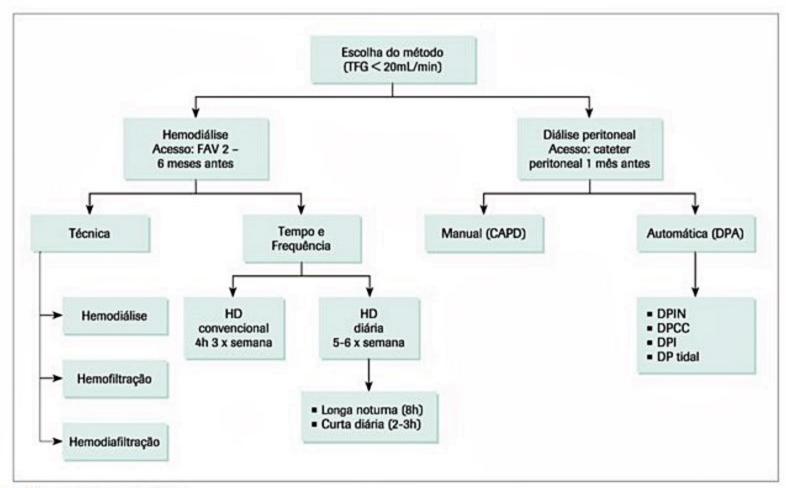


Figura 8. Métodos de diálise.

FAV: fístula arteriovenosa; HD: hemodiálise; DPA: diálise peritoneal automática; DPAC: diálise peritoneal ambulatorial contínua; DPIN: diálise peritoneal intermitente noturna; DPCC: diálise peritoneal cíclica contínua; DP tidal: diálise peritoneal tidal; DPI: diálise peritoneal intermitente.

- Winkelmayer WC, Owen WF Jr, Levin R, Avorn J. A propensity analysis of late versus early nephrologist referral and mortality on dialysis. J Am Soc Nephrol. 2003;14:486-92.
- Stack AG. Impact of timing of nephrology referral and pre-ESRD care on mortality risk among new ESRD patients in the United States. Am J Kidney Dis. 2003;41:310-18.
- John R, Webb M, Young A, Stevens PA. Unreferred chronic kidney disease: a longitudinal study. Am J Kidney Dis. 2004;43:825-35.
- 8. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 389, de 13 de março de 2014.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy. 2000. Am J Kidney Dis. 2001;37(Suppl. 1):S7-S64.
- European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1). Nephrol Dial Transplant. 2002;17(Suppl. 7):16-109.
- Castro MCM. Diálise: complicações agudas em hemodiálise. J Bras Nefrol. 2001;23:108-13.
- Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume KtV: An analysis of error. J Am Soc Nephrol. 1993;4:1205-13.
- Cheung AK, Levin NW, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck G, et al. For the Hemodialysis (HEMO) Study Group: effects of high-flux hemodialysis on clinical outcomes: results of the HEMO study. J Am Soc Nephrol. 2003;14:3251-63.
- Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: The CHOICE Study. J Am Soc Nephrol. 2002;13:1918-27.
- Wang AY, Ninomiya T, Al-Kahwa A, Perkovic V, Gallagher MP, Hawley C, et al. Effect of hemodiafiltration or hemofiltration compared with hemodialysis on mortality and cardiovascular disease in chronic kidney failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. Am J Kidney Dis. 2014;63(6):968-78.
- Port FK, Wolfe RA, Hulbert-Shearon TE, McCullough KP, Ashby VB, Held PJ. High dialysis dose is associated with lower mortality among women but not among men. Am J Kidney Dis. 2004;43:1014-23.
- Blagg C, Lindsay RM. The London Daily/Nocturnal Hemodialysis Study. Am J Kidney Dis. 2003;42(Suppl. 1):1-73.
- Buoncristiani U. Fifteen years of clinical experience with daily haemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 1998;13(Supl. 6):148-51.
- Walsh M, Culleton B, Tonelli M, Manns B. A systematic review of the effect of nocturnal hemodialysis on blood pressure, left ventricular hypertrophy, anaemia, mineral metabolism and health-related quality of life. Kidney Int. 2005;67:1500-8.
- Castro MCM, Luders C, Elias RM, Abensur H, Romão Junior JE. High-efficiency short daily haemodialysis morbidity and mortality rate in a long-term study. Nephrol Dial Transplant. 2006;21:2232-42.

- Chan CT, Greene T, Chertow GM, Kliger AS, Stokes JB, Beck GJ, et al.; Effects of frequent hemodialysis on ventricular volumes and left ventricular remodeling. Clin J Am Soc Nephrol. 2013 Dec;8(12):2106-16.
- National Kidney Foundation. NFK-DOQI Clinical Practice Guidelines for vascular access and for treatment of anemia of chronic renal failure. Am J Kidney Dis 1997;30(Suppl. 3):S154-S238.
- Atualização da Diretriz para o Tratamento da Anemia no Paciente com Doença Renal Crônica. J Bras Nefrol. 2014;36(Suppl. 1):6-25.
- Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. Kidney Int. 2008;73:391-39.
- Diretrizes Brasileiras de Prática Clínica para o Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica. J Bras Nefrol. 2011;33(Supl. 1):S1-S6.
- 2012 Annual Report of the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study: Hemodialysis Data 1997-2011. Arbor Research Collaborative for Health, Ann Arbor, MI.
- Blake PG, Burkart JM, Churchill DN, Daugirdas J, Depner T, Hamburger RJ, et al. Recommended clinical practices for maximizing peritoneal dialysis clearances. Peritoneal Dialysis International. 1996;16:448-56.
- Blake PG, Daugirdas JT. Physiology of peritoneal dialysis. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (eds.). Handbook of dialysis, 4. ed. Philadelphia; 2007. p.297-311.
- Aguirre AR, Abensur H. Fisiologia do transporte de fluidos e solutos através da membrana peritoneal. J Bras Nefrol. 2014;36(1).
- Gokal R, Alexander S, Ash S, Chen TW, Danialson A, Holmes C, et al. Peritoneal catheters and exit-site practices toward optimum peritoneal access: 1998 update. Peritoneal Dialysis International. 1998;18:11-33.
- Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R, Prowant B, Moore HL, Nielson MP. Peritoneal equilibration test. Peritoneal Dialysis Bulletin. 1987;7:138-47.
- Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. J Am Soc Nephrol. 2002;13:1307-20.
- Miorin LA. Diálise: complicações não infecciosas em diálise peritoneal ambulatorial contínua. J Bras Nefrol. 2001;23:234-7.
- Scott JG, et al. National Kidney Foundation's Primer on kidney diseases. 6.ed. Philadelphia. 2014;Ch. 58-60.
- 35. Johnson RJ, et al. Comprehensive clinical nephrology. 5.ed. Philadelphia; 2015.

Tratamento da Doença Renal Crônica: Transplante Renal

Igor Denizarde Bacelar Marques Elias David Neto

SUMÁRIO

Definições e tipos de transplante renal, 695

Epidemiologia, 695

Critérios para indicação, 696

Terapia renal substitutiva: transplante versus diálise, 696

Esquemas imunossupressores habituais, 697

Inibidores da calcineurina, 698

Inibidores da síntese de purinas, 699

Azatioprina, 699

Inibidores da m-TOR, 699

Antagonistas dos receptores de interleucina-2, 699

Anticorpos depletores de linfócitos, 699

Complicações, 700

Rejeição aguda, 700

Complicações infecciosas, 701

Complicações tardias, 701

Referências bibliográficas, 703

Definições e tipos de transplante renal

O transplante renal é uma das formas de tratamento para pacientes com doença renal crônica terminal, assim como a hemodiálise e a diálise peritoneal. Há dois tipos possíveis de doadores de rim: vivos ou falecidos.

Rins provenientes de doadores falecidos são extraídos após o diagnóstico de morte encefálica e consentimento dos familiares e conservados em soluções de preservação específicas (isquemia fria) por até 24 a 36 horas (o ideal é que o tempo de isquemia fria seja menor do que 12 a 18 horas), até que o procedimento cirúrgico do transplante seja realizado. Há também a possibilidade da utilização de órgãos de doadores após a parada cardíaca. Entretanto, esse tipo de transplante ainda não é realizado no Brasil.

É permitida a doação de um rim de doador vivo juridicamente capaz, atendidos os preceitos legais quanto à doação intervivos, que tenha sido submetido a rigorosa investigação clínica, laboratorial e de imagem e esteja em condições satisfatórias de saúde, possibilitando que a doação seja realizada dentro de um limite de risco aceitável. Doadores vivos, segundo a legislação brasileira, podem ser parentes

de até o quarto grau de consanguinidade ou cônjuges. Para a realização de transplante renal com doadores não aparentados, há a necessidade da avaliação pela comissão de ética hospitalar e autorização judicial. Para que um paciente seja aceito como doador de rim, além de demostrada relação afetiva, motivação e altruísmo, deve ter mais do que 18 anos (no HCFMUSP, acima de 25 anos) e passar por uma detalhada avaliação médica atestando ausência de comorbidades, boa função renal (taxa de filtração glomerular acima de 80 mL/min/1,73 m2) e realizar um exame de imagem, em geral tomografia com contraste, para avaliar eventuais variações anatômicas e programar a nefrectomia unilateral para doação renal, que pode ser por via aberta ou videolaparoscópica. As principais contraindicações para a doação renal estão detalhadas no Quadro 1, podendo variar entre os centros transplantadores¹.

Epidemiologia

O número de doadores e de transplantes renais realizados no Brasil vem crescendo. O Sistema Nacional de Transplantes (SNT) brasileiro coordena e regulamenta o, provavelmente, maior programa de transplantes públicos do mundo. Desde o seu estabelecimento, em 1997, o número de transplantes renais aumentou de 920 (5,8 pmp), em 1988, para 4.630 (24,1 pmp), em 2010. Esse crescimento foi primariamente por conta do aumento no número de doadores efetivos (de 1,8 pmp em 1998 para 9,3 pmp em 2010), com aumento correspondente no número de rins transplantados de doadores falecidos (3,8 pmp em 1999 versus 9,9 pmp em 2010)2. Em 2012, foram realizados 5.385 transplantes renais no Brasil, sendo 3.897 com doador falecido. Em números absolutos, o Brasil fica atrás apenas dos Estados Unidos. Apesar do crescimento no número de doadores efetivos (12,6 pmp em 2012), o Brasil ainda está bem atrás de países como a Espanha, que apresentam taxas acima de 30 pmp. No estado de São Paulo, foram realizados 1.947 transplantes renais em 2012, sendo 257 no HCFMUSP. Contudo, a demanda por órgãos para transplante supera em muito a oferta. A grande escassez de órgãos é um problema mundial no transplante renal. Em dezembro de 2012, havia 20.021 pacientes ativos na

Doadores falecidos	Doadores vivos		
Sorologia positiva para HIV, HTLV 1 e 2, HBsAg e doença de Chagas	Evidência de nefropatía (filtração glomerular < 80 mL/min, microalbuminúria ou proteinúria manifestadas)		
Tuberculose em atividade	Anomalias urológicas importantes		
Infecção bacteriana não controlada	Doenças infecciosas transmissíveis		
Infecção viral ou fúngica invasiva	Neoplasia ativa		
Neoplasias (exceto tumores primários do sistema nervoso central e carcinoma in situ de útero e pele)	Hipertensão não controlada ou con múltiplas medicações		
ldade < 2 ou > 75 anos	Déficit cognitivo, drogadição ou doença psiquiátrica não controlad Diabete melito Nefrolitíase recorrente ou bilateral Gravidez atual Comorbidades que aumentem o risco cirúrgico Obesidade (IMC > 35 kg/m²)		

lista de espera no Brasil, sendo 8.934 em São Paulo. A necessidade anual estimada no Brasil em 2012 era de 11.445 transplantes renais³.

A seleção do receptor para doadores falecidos baseia-se em compatibilidade ABO e HLA, além da ausência de anticorpos linfocitotóxicos, evidenciada pela prova-cruzada negativa contra linfócitos totais. Outros critérios levados em consideração, caso haja empate na pontuação por compatibilidade HLA, são o tempo de espera, idade, presença de diabete e sensibilização prévia com anticorpos anti-HLA4. Transplantes com melhor compatibilidade HLA, nos *loci* A, B e DR, apresentam melhor sobrevida do enxerto. Outros fatores que impactam na sobrevida do enxerto são o tipo de doador (vivo ou falecido), idade do doador e receptor, número de transplantes prévios, tempo de isquemia fria e tempo de diálise antes do transplante. Transplantes com doadores irmãos com identidade nos dois haplótipos (HLA idênticos) apresentam as melhores sobrevidas, com meia-vida do enxerto de aproximadamente 25 anos, em comparação com os cerca de 15 e 10 a 12 anos, para transplantes com doadores aparentados que apresentam identidade em um haplótipo (HLA haploidênticos) e com doador falecido, respectivamente. Atualmente as taxas de sobrevida do enxerto e paciente em um ano estão acima de 90% para transplantes com doador vivo e acima de 85% para transplantes com doadores falecidos. A principal causa de perda do enxerto é a morte com o rim funcionante, sobretudo de causas cardiovasculares e infecciosas, estas mais frequentes em nosso meio. Nos países desenvolvidos, as causas cardiovasculares superam as infecciosas. A segunda principal causa de perda do enxerto é a disfunção crônica do aloenxerto, ou nefropatia crônica do enxerto, uma entidade multifatorial com causas imunológicas, como rejeição crônica mediada por células ou anticorpos, e não imunológicas, como nefrotoxicidade por drogas imunossupressoras.

Critérios para indicação

No Brasil, para inscrição em lista de espera para transplantes renais com doadores falecidos, são aceitos potenciais receptores com diagnóstico de doença renal crônica que preencham um dos critérios abaixo:

- Estejam realizando alguma das modalidades de terapia renal substitutiva.
- Apresentam depuração da creatinina endógena menor que 10 mL/min/m².
- Tenham idade inferior a 18 anos e apresentam depuração da creatinina endógena menor do que 15 mL/ min/m².
- Sejam diabéticos em tratamento conservador e apresentem depuração da creatinina endógena menor que 15 mL/min/m².

Em determinadas situações, os pacientes recebem prioridade na lista de espera para transplante renal, desde que preencham alguma das quatro situações acima. São elas:

- Impossibilidade total de acessos para diálise, definida como a impossibilidade permanente de acesso peritoneal e vascular superior de longa duração.
- Receptores de transplantes de outros órgãos, como coração, pulmão ou figado.
- Doadores vivos que progridam para doença renal crônica.

Os principais exames laboratoriais e de imagem que fazem parte da avaliação de um candidato a transplante estão resumidos no Quadro 25.6.

No Quadro 3 estão indicadas as contraindicações absolutas e relativas para a realização do transplante renal.

Terapia renal substitutiva: transplante versus diálise

A diálise, como terapia renal substitutiva, apresenta uma mortalidade elevada, de cerca de 12 a 16% ao ano. A Figura 1 ilustra a sobrevida em hemodiálise de acordo com a faixa etária analisada em um centro brasileiro com 595 pacientes incidentes analisados entre 2003 a 2010 e acompanhados por um tempo médio de 805 dias. A sobrevida média de todos os pacientes no primeiro ano foi de 85%, no segundo 73%, no terceiro 63%, no quarto 55%, no quinto 45%, no sexto 39% e no sétimo 32%, o que corresponde a uma perda média de pacientes de 9,7% ao ano. A taxa de óbitos foi maior no primeiro ano (15%) do que na média dos demais anos.

O transplante renal apresenta vantagens sobre as outras formas de terapia renal substitutiva no custo, qualidade de vida e sobrevida dos pacientes. Em comparação com pacientes dialíticos em lista de espera, os receptores de um transplante renal de doador falecido apresentam uma redução importante e precoce no risco de óbito. Mesmo sendo levados em consideração o risco cirúrgico,

Quadro 2. Avaliação do candidato a transplante renal

Exames laboratoriais

- Sorologias: HIV, hepatites B e C, citomegalovírus, Epstein-Barr, toxoplasmose, sífilis, doença de Chagas, HTLV
- Exames metabólicos em geral, eletrólitos, perfil lipídico, glicemia, hemograma completo, coagulograma
- 3. Urina tipo 1 e urocultura, se possível
- PSA em homens acima de 50 anos (ou mais cedo em indivíduos de alto risco, com história familiar positiva)
- 5. Eletroforese de proteínas séricas em pacientes acima de 60 anos

Outros exames

- 1. Eletrocardiograma
- Radiografia de tórax
- Ultrassonografia abdominal total (avaliar doença cística adquirida ou massas renais, colelitíase)
- Colpocitologia para mulheres (seguir orientações de rastreamento de neoplasias da população geral)
- Mamografia para mulheres acima de 40 anos ou com história familiar de câncer de mama (seguir orientações de rastreamento de neoplasias da população geral)
- Colonoscopia em casos indicados (seguir orientações de rastreamento de neoplasias da população geral)
- Avaliação urológica em pacientes com história de distúrbios miccionais, sintomas do trato urinário baixo ou infecções urinárias de repetição (uretrocistografia miccional ± urodinâmica)
- 8. Estratificação cardiológica não invasiva (cintilografia miocárdica com estresse farmacológico) para pacientes de risco moderado (presença de 1 dos seguintes fatores de risco para doença cardiovascular: idade > 50 anos, diabete melito ou doença cardiovascular prévia). Estratificação invasiva (coronariografia) para pacientes de alto risco, com 2 ou mais dos fatores de risco citados.

Testes imunológicos

- 1. Tipagem sanguínea e HLA
- Pesquisa de anticorpos anti-HLA
- 3. Prova-cruzada por citotoxicidade contra linfócitos totais, B e T

complicações precoces, infecções e eventos cardiovasculares, o risco relativo de óbito iguala-se ao de permanecer em diálise após apenas 100 dias, como mostrado na Figura 2⁷.

Em longo prazo, há uma redução da mortalidade de cerca de 70%, e esse benefício é observado em todos os subgrupos de pacientes, inclusive idosos acima de 70 anos e diabéticos, que podem aumentar em até 11 anos sua expectativa de vida. Esses dados devem sempre ser confrontados entre a sobrevida de um serviço de diálise e a do serviço de transplante em que tais pacientes são transplantados. Foi analisada a sobrevida de pacientes em um centro de diálise que encaminha todos os seus pacientes ao HCFMUSP para transplante. A Figura 3 mostra essa comparação.

Alguns doadores de rim são considerados limítrofes ou de critério expandido, seja por alteração da função renal (creatinina sérica > 1,5 mg/dL), idade avançada (≥ 60 anos) ou óbito por eventos cerebrovasculares. Por definição, órgãos provenientes de um doador de critério expandido determinam um risco de perda do enxerto 70% maior do que o de rins provenientes de um doador padrão. A sobrevida do enxerto ajustada é 8% menor em 1 ano e 15 a 20% menor em 3 a 5 anos após o transplante renal, quando comparados a um doador padrão. Ainda

Quadro 3. Contraindicações ao transplante renal

Contraindicações absolutas

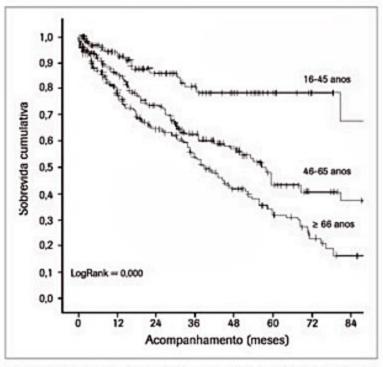
- Neoplasias ativas
- 2. Infecções em atividade
- 3. Doença extrarrenal grave e irreversível
- Expectativa de vida < 2 anos
- Cirrose hepática (a menos que seja feito um transplante duplo de fígado e rim)
- Oxalose primária (a menos que seja feito um transplante duplo de figado e rim)
- Capacidade de reabilitação limitada e difícil
- 8. Doença psiquiátrica mal controlada
- 9. Drogadição

Contraindicações relativas

- 1. Úlcera péptica ativa (deve ser tratada antes do transplante)
- 2. Má aderência ao tratamento
- Hepatite crônica ativa pelo VHB e VHC (biópsia hepática e tratamento antiviral recomendados, sob supervisão de um hepatologista)
- 4. Obesidade mórbida

Considerações especiais

- Incompatibilidade ABO (protocolos específicos de dessensibilização podem tornar viável o transplante contra essa barreira imunológica)
- Prova-cruzada positiva contra linfócitos T (protocolos específicos de dessensibilização podem tornar viável o transplante contra essa barreira imunológica)

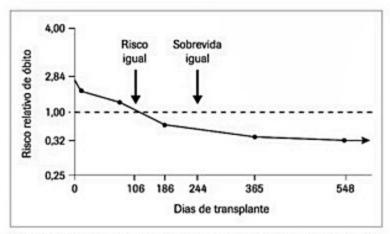


■ Figura 1. Sobrevida em hemodiálise de acordo com a faixa etária analisada em um centro brasileiro (CNTT) com 595 pacientes incidentes analisados entre 2003 a 2010 e acompanhados por um tempo médio de 805 ± 730 dias.

assim, pacientes que recebem esses rins apresentam melhor sobrevida do que os que permanecem em diálise^{8,9}.

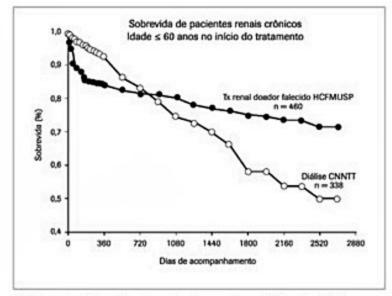
Esquemas imunossupressores habituais

O aspecto mais importante do transplante de órgãos sólidos permanece sendo a supressão da rejeição do



■ Figura 2. Risco relativo de óbito entre 23.275 receptores de um primeiro transplante renal com doador falecido. O grupo de referência era constituído por 46.164 pacientes em diálise na lista de espera para transplante renal.

Adaptado de Wolfe, 1999.



■ Figura 3. Sobrevida dos pacientes em hemodiálise (n = 338) em um centro brasileiro (CNTT) em comparação com pacientes transplantados renais com doador falecido (n = 460) no HCFMUSP.

enxerto. Medicações imunossupressoras são usadas para a terapia de indução (imunossupressão intensa nos primeiros dias após o transplante), de manutenção e para o tratamento/reversão de rejeições já estabelecidas.

Os esquemas imunossupressores clássicos consistem na utilização de um inibidor da calcineurina, um agente antiproliferativo adjuvante e corticosteroides. Há dois inibidores da calcineurina aprovados para o uso clínico, a ciclosporina (CsA) e o tacrolimo (TAC). Os agentes adjuvantes ou antiproliferativos podem ser um precursor do ácido micofenólico (MPA), micofenolato de mofetila (MMF) ou micofenolato sódico (EC-MPS), ou a azatioprina (AZA). Pode-se utilizar também um inibidor da via m-TOR (mammalian target of rapamycin), sirolimo (SRL) ou everolimo (EVL).

A indução da imunossupressão pode ser feita com anticorpos depletores de linfócitos, timoglobulina (ATG), OKT3 ou alemtuzumab, ou anticorpos monoclonais bloqueadores do receptor de interleucina-2 (IL2-R) (anti-CD25), basiliximabe ou daclizumabe. Existem ainda disponíveis os anticorpos monoclonais que bloqueiam seletivamente o segundo sinal de coestimulação em linfócitos T, como o belatacept. Outros imunossupressores, como FTY720, ou inibidores da JAK3, foram testados em estudos de fase 2, mas seus efeitos adversos obrigaram a interrupção de seu uso na prática clínica.

Com esses esquemas imunossupressores clássicos, a maioria dos centros de transplante atingem taxas de sobrevida do enxerto de 90 a 95% em 1 ano, com apenas 10 a 20% de rejeições agudas. Atualmente, cerca de 80% dos pacientes usam um esquema contendo prednisona, tacrolimo e um dos derivados do ácido micofenólico (MMF ou EC-MPS). As características dos principais medicamentos imunossupressores comercializados no Brasil serão comentadas a seguir, e será feita uma comparação entre o perfil de efeitos adversos^{10,11}.

Inibidores da calcineurina

A ciclosporina (Sandimmun* e Sandimmun Neoral*), um peptídeo de 11 aminoácidos derivado do Tolypocladium inflatum, foi o primeiro inibidor da calcineurina (ICN) aprovado para uso clínico e possibilitou uma grande evolução nos transplantes de órgãos sólidos. Age por meio da ligação com a ciclofilina. Esse complexo inibe a fostatase calcineurina e a ativação de linfócitos T. A posologia inicial é de 6 a 10 mg/kg/dia, divididos em duas tomadas. Após cerca de 3 meses de transplante, a maioria dos pacientes está usando 3 a 5 mg/kg/dia. Ajustada conforme o nível sérico, do vale (C0) ou pico de 2h (C2). Nos primeiros 3 meses de transplante, os níveis de C0 devem ficar entre 150 e 300 ng/mL e C2 1.000 e 1.500 ng/mL. Em longo prazo, C0 deve ficar em torno de 100 ng/mL e C2 entre 400 e 800 ng/mL, metabolizada pelas enzimas do sistema hepático do citocromo P450 3A4. Seus principais efeitos adversos são a nefrotoxicidade aguda e crônica, atingindo os compartimentos glomerular, intersticial e vascular dos rins, síndrome hemolítico-urêmica (SHU), hipertensão, neurotoxicidade, dislipidemia, hiperuricemia, hiperplasia gengival, hirsutismo e alterações cutâneas, diabete melito pós-transplante e dislipidemia.

O tacrolimo ou FK506 (Prograf[®]) é um antibiótico macrolídeo derivado do Streptomyces tsukubaensis. Liga-se à FKBP12, e esse complexo inibe a calcineurina e a ativação de linfócitos T. Estudos iniciais indicaram que havia menos rejeições com TAC em comparação com a CsA. Entretanto, análises mais recentes demonstraram que, com as estratégias de dosagem e monitoramento utilizadas recentemente, a eficácia de ambos é similar. Alguns estudos demonstraram melhor função renal com o TAC. Com relação à segurança, o TAC assemelha-se à CsA na possibilidade de causar nefrotoxicidade e SHU, mas causa menos hipertensão, dislipidemia e problemas cosméticos. Entretanto, a presença de diabete pós-transplante e neurotoxicidade é maior com o TAC. O uso do TAC aumentou consideravelmente e hoje é o ICN dominante. No entanto, a maioria dos centros explora os benefícios e efeitos adversos de ambos os ICN para adequar melhor ao perfil dos pacientes. Por exemplo, pacientes com maior risco de hipertensão, dislipidemia e rejeição beneficiam-se mais de TAC, enquanto pacientes com maior risco de diabete pós-transplante (idosos, obesos) beneficiam-se mais de CsA. A posologia inicial é de 0,15 a 0,30 mg/kg/dia, divididos em duas tomadas. É ajustado conforme o nível sérico do vale (C0). Nos primeiros 3 meses de transplante, os níveis de C0 devem ficar entre 8 e 15 ng/mL. Em longo prazo, C0 deve ficar em torno de 5 ng/mL.

Inibidores da síntese de purinas

O micofenolato de mofetila (CellCept*) e o micofenolato sódico de revestimento entérico (Myfortic*) apresentam o ácido micofenólico como substância ativa, derivado de fungos do gênero Penicillium. O mecanismo de ação baseia-se na inibição da inosina monofosfato desidrogenase, uma enzima essencial na síntese de purinas, e inibição da proliferação de linfócitos T e B. Protocolos que utilizaram MMF com CsA foram superiores à azatioprina em prevenir rejeição. A combinação de MMF com ICN melhorou a sobrevida dos pacientes e enxertos, diminuindo rejeições precoces e tardias. Substituiu amplamente a azatioprina, sendo utilizado também em transplantes cardíacos, e em combinação com diferentes drogas, sem a necessidade de monitoramento obrigatório dos níveis séricos nem toxicidade a outros órgãos ou risco cardiovascular. Seus principais efeitos adversos são sobre o trato gastrintestinal, principalmente diarreia, presentes em algum grau em até 60% dos pacientes. Em 10 a 20% dos pacientes não são tolerados pela gravidade dos efeitos adversos. Posologia: iniciar com dose máxima (1.000 mg 12/12h para MMF e 720 mg 12/12h para EC-MPS) e ajustar conforme tolerância.

Azatioprina

A azatioprina (Imuran®) é uma pró-droga, convertida em 6-mercaptopurina (6-MP) e depois em 6-tioguanina (6-TGN). Seus derivados tioguanínicos interferem na síntese de DNA. Os principais efeitos adversos incluem leucopenia, depressão medular, macrocitose e toxicidade hepática (rara). Não usar em combinação com inibidores da xantina-oxidase (alopurinol), pois os efeitos adversos podem se potencializar por conta do bloqueio da metabolização da 6-MP e do excesso de produção de 6-TGN. A posologia inicial é de 2 a 5 mg/kg/dia por 3 a 5 dias, administrada 1 vez ao dia e ajustada conforme efeitos adversos. Em longo prazo, dose de 1 a 3 mg/kg/dia. A monitorização hematológica é necessária.

Inibidores da m-TOR

O sirolimo ou rapamicina (Rapamune*), um antibiótico macrolídeo derivado de S. hygroscopicus, e o seu derivado everolimo (Certican*) ligam-se à FKBP12, e esse complexo inibe o alvo da rapamicina e a proliferação de células T dependentes da interleucina-2. Seus principais efeitos não imunológicos são dislipidemia, anemia, plaquetopenia e prejuízo da cicatrização. Outros efeitos adversos relatados incluem retardo na recuperação da função do enxerto imediatamente após o transplante, proteinúria, úlceras orais, lesões cutâneas e pneumonite. Entretanto, há um benefício na redução de importantes infecções virais que podem acometer pacientes transplantados, citomegalovírus e vírus BK, além de efeitos antineoplásicos, demonstrados principalmente em tumores relacionados à replicação viral (sarcoma de Kaposi e doença linfoproliferativa pós-transplante). Outro provável beneficio dessa classe de medicamentos é cardiovascular, na redução da hipertrofia ventricular esquerda, que entretanto deve ser balanceado com a piora do perfil lipídico. A posologia inicial do SRL inclui uma dose de carga de aproximadamente 6 mg uma vez ao dia por 3 a 5 dias, seguida de manutenção de 2 a 3 mg/dia, ajustada conforme a concentração vale (C0) para níveis de 5 a 10 ng/mL. O EVL deve ser iniciado com 1,5 mg 12/12h e ajustado conforme o nível sérico (C0), que deve ficar entre 3 a 8 ng/mL.

Antagonistas dos receptores de interleucina-2

O único medicamento dessa classe disponível comercialmente no Brasil é o basiliximabe (Simulect®). É um anticorpo monoclonal quimérico contra CD25 (cadeia α do receptor de IL-2). É não depletor e inibe a ativação de células T. Tem perfil de segurança muito bom, sem monitorização necessária. É amplamente utilizado para a terapia de indução da imunossupressão em pacientes com risco imunológico baixo e moderado. Deve ser feito em dose única de 20 mg no dia do transplante, repetida no 4º dia de pós-operatório.

Anticorpos depletores de linfócitos

A globulina antitimocítica policional (ATG) é produzida imunizando cavalos ou coelhos com timócitos humanos, extraindo IgG e adsorvendo anticorpos indesejáveis, como os contra plaquetas e hemácias. Age bloqueando proteínas de membrana do linfócito T, por exemplo, CD2, CD3 e CD45, causando alteração da função, lise celular e uma depressão prolongada das células T. Como um agente de indução, a globulina antitimocítica usualmente é utilizada por 3 a 10 dias para produzir uma linfopenia profunda e duradoura, que pode persistir por até 1 ano. As doses utilizadas são de 1 a 1,5 mg/kg/dia por 5 a 8 dias. Esquemas para indução da imunossupressão com doses acumuladas de 4 a 6 mg/kg, ajustadas pelos valores de linfócitos totais e células CD3 no sangue periférico, têm demonstrado ser custo-efetivos. Pré-medicação com anti-histamínicos, corticosteroide e antipiréticos. Diluir em 250 a 500 mL de glicose a 5% e infundir em 6 a 8h (primeira dose) e 4 a 6h (doses subsequentes). Preparações derivadas de coelho (Thymoglobulin*) são preferíveis pela maior potência. Elevada incidência de reações na primeira infusão por causa da rápida lise linfocitária: calafrios, febre, tremores, flebite, dor à infusão, cefaleia, hipertensão, dor abdominal. Leucopenia e plaquetopenia podem ser dose-dependentes. Há relatos de reações anafiláticas graves, imunomediadas, síndrome de liberação de citocinas, com casos até fatais. Em caso de anafilaxia, a infusão deve ser interrompida imediatamente e instituídas medidas de suporte.

Complicações

As principais complicações clínicas e cirúrgicas após o transplante renal estão resumidas no Quadro 4, assim como considerações sobre o diagnóstico e o tratamento. Na abordagem da disfunção aguda do enxerto renal, após história e exame físico, incluindo o exame da loja renal, o exame de imagem inicial a ser solicitado é a ultrassonografia (US) com Doppler. Complicações urológicas, como obstrução e fístula urinárias, e linfoceles são inicialmente avaliadas por meio da US, e as tromboses e estenoses vasculares por meio do Doppler arterial e venoso. Caso a US com Doppler seja normal e não haja nenhuma outra razão que justifique a disfunção aguda do enxerto, como desidratação, infecções ou elevados níveis séricos de inibidores de calcineurina (CsA e TAC), deve-se prosseguir a investigação com uma biópsia renal, único método para o diagnóstico definitivo de imunoativação, rejeições celulares ou humorais, agudas ou crônicas.

Rejeição aguda

A rejeição celular aguda (RCA) clássica geralmente ocorre a partir do fim da primeira semana de transplante, embora casos mais precoces tenham sido descritos, especialmente em receptores hipersensibilizados. O achado histopatológico típico é de edema difuso do interstício, que se encontra infiltrado por leucócitos, sobretudo linfócitos, mas também macrófagos e plasmócitos. Os capilares peritubulares encontram-se dilatados e infiltrados por linfócitos, que podem ser vistos migrando para o

interstício. Linfócitos e macrófagos estendem-se até as paredes e lumens dos túbulos, causando degeneração do epitélio tubular, a característica tubulite. Episódios de RCA geralmente apresentam-se como aumentos assintomáticos da creatinina sérica, ou uma ausência de sua normalização a partir de um valor alterado. Manifestações sistêmicas como febre, dor no enxerto, oligúria, hipervolemia e hipertensão em geral são ausentes ou discretas. O tratamento de um primeiro episódio baseia-se em pulsoterapia com corticosteroides, metilprednisolona 250 a 500 mg endovenosa por 3 a 5 dias. Casos refratários, recorrentes ou rejeições histologicamente mais graves, com acometimento vascular, devem ser tratados com anticorpos depletores de linfócitos.

A rejeição hiperaguda é causada por sensibilização prévia, seja por transfusão sanguínea, gestações ou transplantes anteriores, que resulta no desenvolvimento de anticorpos anti-HLA citotóxicos pré-formados. É uma forma de rejeição humoral, com acometimento vascular, que ocorre imediatamente após a reperfusão e geralmente resulta em perda do enxerto. Atualmente, com o desenvolvimento de técnicas adequadas de prova-cruzada para detectar anticorpos citotóxicos, é um evento raro, mas pode ocorrer em transplantes com receptores hipersensibilizados, devendo ser levada em consideração no diagnóstico diferencial de disfunção precoce de enxerto nessa população de pacientes. Em comparação com a trombose vascular do enxerto, pacientes com rejeição hiperaguda em geral apresentam-se febris, com o enxerto edemaciado e doloroso à palpação. A ultrassonografia com Doppler mostra um fluxo sanguíneo prejudicado, e, nesses casos, a abordagem cirúrgica é necessária para excluir uma catástrofe vascular.

A rejeição aguda mediada por anticorpos pode ser diagnosticada a partir da demonstração da marcação dos capilares peritubulares por C4d, uma fração da via clássica do complemento que se liga de forma covalente ao endotélio dos capilares peritubulares ou ao colágeno da membrana basal e é um marcador da ativação do complemento

Efeito adverso	Corticosteroides	CsA	TAC	I-mTOR	MPA	AZA
Diabete pós-transplante	+	+	++	+		
Dislipidemia	+	+		++		
Hipertensão	++	++	+			
Osteopenia	++	+	(+)			
Anemia e leucopenia				+	+	+
Dificuldade de cicatrização				+		
Diarreia e náuseas / vômitos	3		+		++	
Proteinúria				++		
Perda de filtração glomerula	r	+	+			

CsA: ciclosporina; TAC: tacrolimo; i-mTOR: inibidores da m-TOR (mammalian target of rapamycin); MPA: derivados do ácido micofenólico, micofenólico, micofenólico, micofenólico de moderado; ++ denota efeito moderado a grave; (+) denota um efeito possível, mas não confirmado. Adaptado da referência KDIGO, 2009¹².

Quadro 4. Diagnóstico diferencial da disfunção do enxerto renal

Primeira semana pós-transplante

Função retardada do enxerto/necrose tubular aguda¹

Rejeição hiperaguda²

Complicações urológicas

Obstrução urinária

Fístula urinária

Complicações vasculares

Trombose de artéria renal

Trombose de veia renal

Primeiros 3 meses pós-transplante

Rejeição aguda³

Nefrotoxicidade por inibidores de calcineurina*

Desidratação

Obstrução urinária

Infecções

Pielonefrite aguda

Infecções virais, especialmente por CMV

Após 3 meses de transplante

Rejeição aguda

Desidratação

Nefrotoxicidade por inibidores de calcineurina

Desidratação

Obstrução urinária

Infecções

Pielonefrite aguda

Infecções virais, especialmente por CMV

Pneumocistose⁵

Disfunção crônica do alcenxerto^a

Recidivas de doenças de base²

Estenose de artéria renal*

Doença linfoproliferativa pós-transplante

- ¹ Decorre de características do doador e do receptor. Em nosso meio, cerca de 50 a 60% dos pacientes realizam diálise na primeira semana pós-transplante.
- ² Praticamente inexistente atualmente, desde que haja compatibilidade sanguínea e prova-cruzada negativa.
- Om os esquemas imunossupressores atuais as taxas são baixas, de 10 a 1546.
 Manejada com ajustes da dosagem ou até mudanças na imunossupressão.
 Pode ser aguda ou crônica e acometer os compartimentos glomerular.
- túbulo-intersticial e/ou vascular.

 * Casos tardios de infecção por *Pneumocystis jiroveci*, após o término da profilaxia com sulfametoxazol/trimetroprim usualmente dada por 6 meses, têm sido diagnosticados com maior frequência. Deve-se considerar essa possibilidade em quadros respiratórios agudos e lembrar que, em transplantados de órgãos sólidos, a apresentação clínica pode ser grave, diferente e mais inespecífica do
- que em pacientes portadores de HIV. ⁴ Juntamente com a morte com o rim funcionante é a maior causa de perda do
- enxerto. Decorre de fenômenos imunológicos e não imunológicos.

 Algumas doenças, como a glomerulonefrite membrano-proliferativa e a glomeruloesclerose segmentar e focal, recidivam em 10 a 30% dos casos.
- Deve ser suspeitada em casos de hipertensão de difícil controle e função renal inadequada pós-transplante. Além da US Doppler pode ser necessária angiotomografia e até arteriografia para o diagnóstico.

na rejeição humoral. As alterações histológicas desse tipo de rejeição são variáveis. Podem estar presentes infiltrados de neutrófilos ou macrófagos nos glomérulos, capilares peritubulares e compartimento túbulo-intersticial. Pode também se apresentar como necrose tubular aguda ou ser concomitante à RCA. A única maneira de diagnosticar um processo de imunoativação mediado por anticorpos é por meio da pesquisa da marcação por C4d, por imunofluorescência (mais sensível) ou imuno-histoquímica. Esse tipo de rejeição geralmente ocorre precocemente após o transplante e deve ser suspeitado em casos de disfunção aguda do enxerto, sobretudo, mas não exclusivamente, em pacientes hipersensibilizados. Na ocasião do diagnóstico é útil repetir a prova-cruzada e pesquisar/quantificar os anticorpos específicos contra o doador. Não responde ao tratamento usual das rejeições celulares. Seu tratamento deve ser feito com combinações de plasma-férese, imunoglobulina intravenosa e rituximabe, um anticorpo monoclonal anti-linfócitos B (CD20).

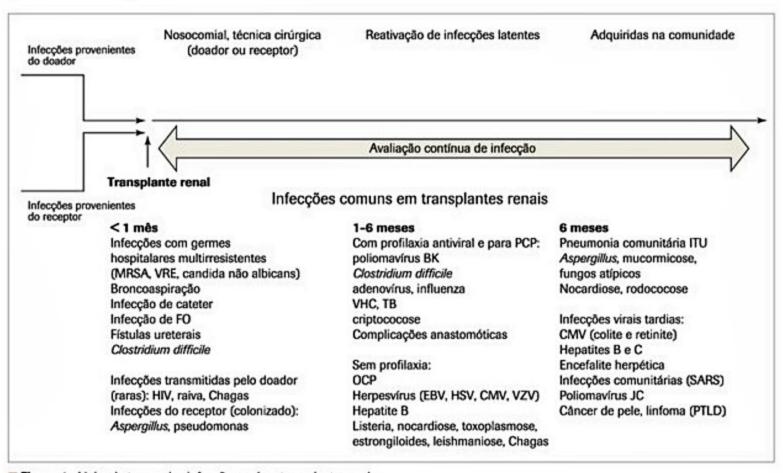
Complicações infecciosas

Entre as complicações infecciosas, destaca-se a infecção por citomegalovírus, encontrada em cerca de 15 a 25% dos pacientes transplantados renais de baixo risco. Os principais fatores de risco para a infecção por CMV, que pode se apresentar como síndrome (mono-like) ou doença invasiva (principalmente do trato gastrintestinal), são o uso de drogas depletoras de linfócitos (ATG) ou incompatibilidade sorológica (doador IgG positivo e receptor IgG negativo para CMV). Pacientes com essas características devem receber profilaxia antiviral (valganciclovir ou ganciclovir EV) por 3 a 6 meses pós-transplante. O diagnóstico da infecção por CMV dá- -se por detecção do vírus no sangue periférico (antigenemia ou PCR para CMV) ou em amostras histológicas (alterações citopáticas e imuno-histoquímica positiva para CMV).

As infecções pós-transplante geralmente obedecem a um padrão previsível, como demonstrado na Figura 4. O desenvolvimento de infecção é adiado pelas profilaxias antimicrobianas e acelerado pela intensificação da imunossupressão, pelos efeitos tóxicos de drogas causando leucopenia ou efeitos imunomodulatórios de infecções virais, como citomegalovírus (CMV), vírus da hepatite C (VHC) ou vírus Epstein-Barr (EBV). No momento do transplante, o risco de infecção em curto e longo prazo pode ser estratificado pela adequada avaliação de doador e receptor pré-transplante, pelo sucesso da técnica cirúrgica do transplante e pela intensidade da imunossupressão necessária para prevenir rejeição. Subsequentemente, uma contínua avaliação do risco de infecção deve ser feita para ajustar as profilaxias e a intensidade da imunossupressão¹³.

Complicações tardias

Com os esquemas imunossupressores atuais, obtiveram-se taxas de rejeição aguda abaixo de 20% e sobrevida do enxerto e do paciente ao final do primeiro ano de transplante acima de 90 a 95% na maioria dos centros transplantadores. Contudo, a sobrevida em longo prazo não tem melhorado. Isso se deve à utilização de critérios



■ Figura 4. Linha do tempo das infecções após o transplante renal.
MRSA: Staphylococcus aureus resistente à meticilina; VRE: Enterococcus faecalis resistente à vancomicina; FO: ferida operatória; PCP: pneumocistose; VHC: vírus da hepatite C;
EBV: vírus Epstein-Barr; HSV: vírus herpes simplex; CMV: citomegalovírus; VZV: vírus varicela-zóster; ITU: infecção do trato urinário; SARS: síndrome do desconforto respiratório agudo; PTLD: doença linfoproliferativa pós-transplante. Adaptado de Fishman, 2007¹³.

menos rígidos para a aceitação de doadores, aos doadores limítrofes ou de critério expandido e à inscrição de receptores cada vez mais idosos e com diversas comorbidades na lista de espera para transplante. Esses pacientes estão mais suscetíveis às complicações da imunossupressão, como doença cardiovascular, infecções e neoplasias.

As principais causas de perda tardia do enxerto são a disfunção crônica do aloenxerto e o óbito com o enxerto funcionante. A disfunção crônica do aloenxerto é responsável por 50% das perdas tardias. Antigamente era chamada de rejeição crônica, mas teve essa nomenclatura abandonada pelo reconhecimento de sua fisiopatologia multifatorial, com causas imunológicas e não imunológicas. As causas imunológicas de disfunção crônica do enxerto são os episódios de rejeição aguda precoces e tardios, incompatibilidades HLA, sensibilização com anticorpos anti-HLA, imunossupressão insuficiente, má aderência e agressão humoral persistente. As causas independentes de aloantígenos são fatores que estão presentes desde a morte encefálica, como a liberação de citocinas que acompanha esse fenômeno, e incluem a injúria isquêmica e a função retardada do enxerto, idade do doador, nefrotoxicidade por ICN, dislipidemia, hipertensão, infecções (p. ex., poliomavírus), glomerulopatias recorrentes ou de novo e proteinúria pós-transplante.

O óbito com o enxerto funcionante é responsável pelos outros 50% de perdas tardias. Ocorre principalmente por causas cardiovasculares, infecções e neoplasias. As doenças cardiovasculares são responsáveis por 40 a 50% dos óbitos de transplantados renais em países desenvolvidos, enquanto as infecções por cerca de 25% e as neoplasias por aproximadamente 10%. Em nosso meio, as causas infeciosas são as mais importantes, seguidas pelas doenças cardiovasculares. Essa tendência de aumento da mortalidade por causas infecciosas também está sendo observada em países desenvolvidos e é atribuída ao aumento na intensidade da imunossupressão, com novos esquemas que reduziram bastante as taxas de rejeição aguda, mas deixaram receptores mais idosos e com comorbidades importantes, sobretudo diabete e doenças cardiovasculares, mais suscetíveis a infecções oportunistas.

As neoplasias são responsáveis por cerca de 10 a 15% dos óbitos de receptores de transplante renal. A incidência de determinados tipos de tumores está bastante aumentada nos pacientes transplantados renais, especificamente os que estão ligados a infecções virais, como é o caso do sarcoma de Kaposi (herpesvírus tipo 8) e da doença linfoproliferativa pós-transplante (vírus EBV). Tumores do trato urinário e de pele também têm sua incidência aumentada em pacientes transplantados. A incidência cumulativa de neoplasias, com exceção de câncer de pele, é de 33% após 30 anos de transplante, de acordo com o registro de transplantes da Austrália e Nova Zelândia. A incidência cumulativa de câncer de pele é bem maior, mas poucos pacientes morrem dessa doença. As estratégias de rastrea-

mento de neoplasias devem ser adequadas às realidades locais e em geral seguem as rotinas da população geral.

O uso de estratégias de imunossupressão individualizadas em transplante renal, para preservar a eficácia e evitar efeitos adversos, sejam imunológicos ou não, é o maior desafio para a comunidade transplantadora atualmente.

Referências bibliográficas

- Delmonico FL, Dew MA. Living donor kidney transplantation in a global environment. Kidney Int. 2007;71:608-14.
- Medina-Pestana JO, Galante NZ, Tedesco-Silva H, et al. Kidney transplantation in Brazil and its geographic disparity. J Bras Nefrol. 2011;33:472-84.
- Registro Brasileiro de Transplantes. ABTO. Associação Brasileira de Transplante de Orgãos. Disponível em: <www.abto.org.br>.

- bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html>. Scandling JD. Kidney transplant candidate evaluation. Semin Dial. 2005;18:487-94.
- Pham PT, Pham PA, Pham PC, et al. Evaluation of adult kidney transplant candidates. Semin Dial. 2010;23:595-605.
- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med. 1999;341:1725-30.
- Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. Transplantation. 2002;74:1281-6.
- Ojo AO. Expanded criteria donors: process and outcomes. Semin Dial. 2005;18:463-8.
- Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Engl J Med. 2004;351: 2715-29.
- Portaria nº 666, de 17 de julho de 2012. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes
 Terapêuticas Imunossupressão no Transplante Renal. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pt_sas_666_transplante_renal_2012_.ndf>.
- KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2009;9 Suppl 3:S1-155.
- Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. N Engl J Med. 2007;357:2601-14.

Injúria Renal Aguda

Maristela Carvalho da Costa Luis Yu

SUMÁRIO

Introdução e definições, 704

Dados epidemiológicos, 705

Etiologia, 705

Fisiopatologia, 706

Inflamação, 707

Resposta imunológica, 707

Interações leucócito-endotélio, 707

Contribuição tubular à lesão inflamatória, 707

Quadro clínico, 708

Alterações hidroeletrolíticas, 708

Equilíbrio ácido-básico, 708

Uremia, 708

Diagnóstico e exames complementares, 708

Avaliação clínica, 708

Avaliação laboratorial, 708

Avaliação da morfologia renal (diagnóstico por imagem), 709

Biópsia renal, 709

Novos biomarcadores da injúria renal aguda, 709

Prevenção, 710

Tratamento, 710

Tratamento dialítico, 711

Princípios físicos do transporte de solutos, 711

Características gerais das soluções, 711

Composição das soluções, 712

Terapias de substituição renal contínuas, 712

Acesso vascular, 712

Métodos contínuos versus intermitentes, 713

Considerações finais, 713

Referências bibliográficas, 714

Introdução e definições

A injúria renal aguda (IRA) representa uma síndrome frequente em hospitais e unidades de terapia intensiva (UTI). Classicamente, é definida como uma redução abrupta da filtração glomerular, levando ao aumento de escórias nitrogenadas (ureia, creatinina), distúrbios do equilíbrio ácido-básico e alterações hidroeletrolíticas. Entretanto, nos últimos anos, o conceito de IRA vem se aprimorando, bem como as estimativas a respeito de incidência, prevalência e mortalidade. Até recentemente, não havia uma definição padrão de IRA, fato que gerava confusão e dificultava comparações entre os diversos estudos realizados na área. Como resposta a essa situação, especialistas formaram um grupo de trabalho, o Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI), visando padronizar e uniformizar critérios para a definição e classificação da IRA (Quadro 1). Esses critérios receberam o acrônimo de RIFLE: risk (risco, R), injury (injúria, I), failure (falência, F), loss (perda mantida da função, L) e end-stage kidney disease (insuficiência renal terminal, E)¹.

	Ritmo de filtração glomerular	Débito urinário
Risk	Creatinina sérica basal × 1,5 (estágio 1)	< 0,5 mL/kg/h nas últimas 6 horas
Injury	Creatinina sérica basal × 2 (estágio 2)	< 0,5 mL/kg/h nas últimas 12 horas
Failure	Creatinina sérica basal × 3 (estágio 3) ou creatinina sérica ≥ 4 mg/dL com aumento agudo > 0,5 mg/dL	< 0,3 mL/kg/h nas últimas 24 horas ou anúria por 12 horas
Loss	IRA persistente = perda completa da função renal por mais de 4 semanas	
ESKD	Insuficiência renal terminal (end-stage kidney disease, em inglês)	

Uma modificação dos critérios RIFLE foi subsequentemente proposta pelo Acute Kidney Injury Network. O termo AKI (acute kidney injury) agora representa o amplo espectro da insuficiência renal aguda. Os critérios diagnósticos incluem um aumento abrupto (em 48 horas) e absoluto da creatinina (≥ 0,3 mg/dL) ou um aumento percentual acima de 50% ou oligúria (débito urinário < 0,5 mL/kg/H) por mais de 6 horas. A classificação para IRA ficou, então, definida em três estágios de progressiva gravidade, correspondentes a R (estágio 1), I (estágio 2) e F (estágio 3). As categorias L e E foram removidas do sistema de estratificação de gravidade e redefinidas como evolução, havendo relação direta com morbidade e mortalidade. Essa característica é relevante, uma vez que muitos trabalhos já demonstraram que pe-

quenas alterações na creatinina sérica encontram-se independentemente associadas com pior prognóstico em termos de recuperação da função renal e mortalidade^{2,3}.

Recentemente, foram determinadas diretrizes pelo KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), contemplando as definições de IRA. O sistema de estadiamento do AKIN foi mantido, bem como o tempo de 48 horas para o aumento absoluto da creatinina, enquanto o tempo para o aumento percentual de 50% foi ampliado para 7 dias, semelhante ao RIFLE⁴.

Dados epidemiológicos

As primeiras descrições da IRA datam da Segunda Guerra Mundial, período no qual a mortalidade era de cerca de 100%, uma vez que não existiam métodos de substituição renal.

Mais de 50 anos se passaram, e muito se aprendeu a respeito da fisiopatologia da IRA isquêmica e da IRA nefrotóxica, com consequentes avanços nas estratégias de prevenção e nas medidas de suporte, principalmente aquelas relacionadas aos métodos dialíticos. Contudo, a mortalidade na IRA persiste elevada, podendo chegar a 90% em algumas séries. Essa alta mortalidade pode ser, em parte, explicada por mudanças demográficas, principalmente o aumento da faixa etária dos pacientes e a existência de maior número de comorbidades, acarretando em quadros associados de falência de múltiplos órgãos e sistemas.

A IRA dialítica ocorre em cerca de 5% dos pacientes em UTI⁵, variando com as características de cada unidade. Dados epidemiológicos mostram que a incidência da IRA dialítica pode ultrapassar 270 pacientes/milhão⁶, sendo interessante pontuar que a incidência de lesão pulmonar aguda foi estimada em 112 a 320 pacientes/milhão⁷. As formas menos graves de injúria renal aguda também tiveram aumento da sua incidência ao longo dos anos⁶.

No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), os dados do Grupo de Injúria Renal Aguda do Serviço de Nefrologia, responsável pelo acompanhamento de pacientes com IRA, demonstram aumento na incidência de IRA nos últimos anos, sendo a mortalidade proporcional à gravidade do quadro, chegando a 85% nos casos de IRA dialítica em pacientes com insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas.

A classificação RIFLE foi utilizada para avaliar a epidemiologia da IRA em um único centro na Austrália⁸. Entre cerca de 20.000 pacientes hospitalizados, 18% desenvolveram IRA segundo os critérios RIFLE: 9,1% R; 5,2% I e 3,7% F. Outro estudo avaliou a incidência de IRA na UTI⁹, encontrando entre 5.383 pacientes 12,4% R, 26,7% I e 28,1% F, sendo os estágios I e F preditores independentes de mortalidade.

Os pacientes que evoluem com IRA na UTI geralmente são os de estado mais graves e, portanto, demandam maior tempo de internação. Mesmo os pacientes com formas menos graves de IRA têm o tempo de internação aumentado quando comparados àqueles sem comprometimento renal – média de 6 dias para os pacientes sem IRA, 8 dias para os classificados como R, 10 dias para I e 16 dias para a classificação F (p < 0,01)9.

Com relação ao prognóstico, alguns pacientes não recuperam a função renal, tornando-se dialíticos. Em um grande estudo multicêntrico denominado BEST Kidney (Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney), 13,8% dos sobreviventes evoluíram com doença renal crônica (RIFLE E)⁵.

Como pontuado anteriormente, o aumento da gravidade da IRA está associado ao aumento na taxa de mortalidade. Contudo, após a alta hospitalar, as curvas de sobrevida dos pacientes com diferentes gravidades tornam-se semelhantes¹⁰.

A mortalidade dos pacientes com IRA é significativamente maior que a predita, portanto a IRA torna-se um preditor independente de mortalidade, sendo este fato verdadeiro para todo o espectro da doença. Pacientes com aumento de 25% da creatinina basal após a administração de radiocontraste apresentaram mortalidade hospitalar de 34% contra 7% daqueles sem alteração da função renal (odds ratio 5,5)². Na UTI, pacientes com graus leves de IRA também apresentam pior prognóstico, mesmo após correções para outras variáveis.

Diante do exposto, deve-se considerar que os métodos de substituição renal não garantem uma real substituição da função, e, assim, os pacientes morrem em consequência da IRA, e não simplesmente com IRA.

Etiologia

A função renal pode ser dividida em etapas:

- Sangue das artérias renais e suas subdivisões que chegam aos glomérulos.
- Os glomérulos produzem o ultrafiltrado, normalmente sem proteínas ou elementos figurados do sangue.
- Os túbulos manipulam o ultrafiltrado por meio da reabsorção e da secreção de solutos e/ou água.
- O fluido tubular final, a urina, deixa os rins por meio da pelve renal, do ureter, da bexiga e da uretra.

As causas da IRA são classificadas de acordo com a porção anatômica mais afetada.

A doença renal pode ser causada por qualquer processo capaz de interferir em uma das estruturas e/ou funções citadas anteriormente. Dessa maneira, classifica-se a IRA em três categorias¹¹:

Pré-renal: corresponde a uma alteração funcional, reversível e sem representação histológica. Ocorre em situações de diminuição da pressão de perfusão renal e/ou de aumento da resistência vascular renal, levando a uma diminuição do ritmo de filtração glomerular com consequente acúmulo de escórias nitrogenadas.

As causas de IRA pré-renal são:

- 1. Hipovolemia:
- Hemorragia.
- Perdas gastrintestinais.
- Terceiro espaço: queimaduras, peritonite, tecido traumatizado.
 - Uso abusivo de diuréticos.

- Insuficiência cardíaca (síndrome cardiorrenal):
- Insuficiência cardíaca congestiva.
- Infarto agudo do miocárdio.
- Tamponamento cardíaco.
- Embolia pulmonar.
- 3. Vasodilatação periférica:
- Bacteremia (sepse).
- Medicações anti-hipertensivas.
- Resistência vascular renal aumentada:
- Anestesia.
- Cirurgias.
- Síndrome hepatorrenal.
- Obstrução renal bilateral:
- Embolia.
- Trombose.

Renal: existe dano estrutural, ocasionado por fatores extrínsecos, os quais podem ser separados em alterações isquêmicas, nefrotoxicidade, doenças de pequenos vasos e glomérulos, doenças de grandes vasos e nefrite intersticial aguda. Quando a IRA não resulta primariamente de alterações vasculares, intersticiais ou glomerulares, costuma ser referida como necrose tubular aguda (NTA). Frequentemente, na prática clínica, os termos IRA e NTA são usados de forma semelhante. Entretanto, uma vez que a NTA corresponde a um achado histológico, o senso estrito não permite o uso indiscriminado entre NTA e IRA.

Pós-renal: decorrentes de eventos subsequentes à formação da urina e que levam à obstrução do fluxo urinário. Essas anormalidades podem ser funcionais e/ou estruturais, congênitas ou adquiridas. A obstrução renal também pode ser secundária a doenças extrínsecas ao trato urinário. As causas de IRA pós-renal são:

- Obstrução uretral.
- Obstrução vesical:
- Hipertrofia prostática.
- Carcinoma de bexiga.
- Funcional: neuropatia ou agentes bloqueadores ganglionares.
 - Obstrução bilateral de ureteres:
 - Cristais de ácido úrico ou sulfonamida.
 - Coágulos.
 - Debris piogênicos.
 - CÁlculos.
 - Edema.
 - Papilite necrotizante.
 - 4. Extrauretral:
 - Tumores: colo de útero, próstata, endometriose.
 - Fibrose periureteral.
 - Ligadura acidental de ureteres em cirurgia pélvica.
 - Abscesso pélvico.
 - Hematoma pélvico.
 - Ascite.
 - Gestação.

A dilatação (hidronefrose) ocorre proximal ao sítio da obstrução. A nefropatia obstrutiva pode se manifestar clinicamente por uma queda abrupta ou gradual da função renal, sendo potencialmente reversível com a correção da obstrução.

Entre as principais causas da IRA encontra-se a sepse, especialmente no contexto de choque séptico, com prevalência em torno de 50%. De acordo com Liãno et al., a sepse foi a causa de NTA em 35% dos pacientes internados em UTI e em 27% dos pacientes em unidades de internação. Em um estudo multicêntrico francês, a incidência de IRA esteve relacionada à sepse em 48% dos pacientes. A mortalidade também foi maior nos pacientes sépticos do que nos não sépticos (73% vs. 45%). Estudo prospectivo que incluiu um grande número de pacientes com sepse e choque séptico revelou incidência de IRA em 19% na sepse, 23% na sepse grave e 51% no choque séptico. No HC-FMUSP, a incidência de IRA na sepse variou de 9% nos anos 1960 a 51% nos dias de hoje, com mortalidade de até 85% nos casos de IRA dialítica, principalmente em pacientes com insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas.

O conhecimento da fisiopatologia da IRA na sepse ainda é incompleto, fato que contribui para a persistência de altas taxas de mortalidade que acompanham esse quadro. Sabe-se que a inflamação desempenha um papel fundamental nesse contexto.

Serão abordados os aspectos fisiopatológicos da IRA decorrente de lesões isquêmicas, nefrotoxicidade e sepse. O melhor entendimento da resposta inflamatória pode resultar na elaboração de estratégias de prevenção e de intervenções terapêuticas.

Fisiopatologia

A homeostasia do corpo depende de forma crucial da função renal.

Os rins são particularmente suscetíveis aos efeitos tóxicos de muitas substâncias e/ou medicamentos, uma vez que muitos desses compostos têm suas concentrações aumentadas à medida que o filtrado glomerular é reabsorvido pelos túbulos. Com certa frequência, a lesão aguda está superimposta a um quadro de doença renal crônica, sendo a IRA cada vez mais reconhecida como um fator precipitante de doença renal crônica terminal.

Quando a injúria está relacionada a deprivação de oxigênio ou nefrotoxicidade, acontece uma série de respostas das células epiteliais. A lesão resulta em uma rápida perda da integridade do citoesqueleto e da polaridade celular. Ocorre perda da borda em escova, perda da polaridade com deslocamento das moléculas de adesão e de outras proteínas de membrana, como Na*K*ATPase e betaintegrinas¹², bem como apoptose e necrose¹³. Segue-se descamação de células viáveis e inviáveis, originando regiões onde a membrana basal representa a única barreira entre o filtrado e o interstício peritubular, ocorrendo "vazamento" desse filtrado, especialmente quando a pressão intratubular encontra-se aumentada por conta de obstruções decorrentes de debris celulares que interagem com proteínas dentro da luz tubular. Todo esse processo resulta na geração de mediadores inflamatórios e vasoativos, ocasionando piora da vasoconstrição e inflamação.

A inflamação representa um ponto fundamental na fisiopatologia da IRA.

Os rins podem se recuperar de insultos isquêmicos ou tóxicos, porém, atualmente, reconhecem-se efeitos deletérios em longo prazo, mesmo com períodos curtos de isquemia¹⁴. As células remanescentes, que permaneceram aderidas, passam por um processo de reparo com potencial para recuperar a função renal normal. A existência de uma população de stem cells ou células progenitoras tem sido objeto de estudo. O processo de recuperação consiste em uma sequência de eventos que inclui a disseminação celular e a migração para cobrir as áreas expostas de membrana basal, a dediferenciação celular e a proliferação para resultarem na integridade funcional do néfron¹⁵.

Inflamação

Na IRA isquêmica, a patogênese é representada pela regulação anormal do fluxo sanguíneo local. A vasoconstrição pré-glomerular persistente pode contribuir; entretanto, a inflamação desempenha papel importante na redução do fluxo sanguíneo local para regiões do córtex e medula externa com consequências adversas na função tubular e na viabilidade.

Resposta imunológica

A resposta imunológica, inata e adaptativa, contribui de forma importante na fisiopatologia da lesão isquêmica. O componente inato é responsável pela resposta precoce a infecção ou lesão e independente do estímulo externo. Os receptores toll-like (TLR, toll-like receptors), os quais são fundamentais para a detecção de produtos microbianos exógenos e desenvolvimento da imunidade antígeno-dependente, também reconhecem material do hospedeiro liberado durante a lesão. O papel dos TLR foi avaliado usando-se modelo animal de isquemia/reperfusão (I/R), demonstrando-se efeito anti-inflamatório na ausência de TLR2. Esse efeito esteve associado com proteção funcional, mensurada pelos níveis de ureia e creatinina e avaliação tubular.

Sabe-se que as células epiteliais tubulares expressam TLR capazes de reconhecer mediadores inflamatórios que podem ser filtrados em quantidades significativas na sepse¹⁶.

Interações leucócito-endotélio

A isquemia/reperfusão promove uma maior expressão endotelial de integrinas, selectinas e membros da superfamília de imuneglobulinas, incluindo moléculas de adesão intercelular (ICAM, intercelular adhesion molecule) e molécula de adesão vascular (VCAM). Vários compostos vasoativos também podem afetar a interação leucócito-endotélio. Vasodilatadores, como o óxido nítrico (NO), apresentam efeitos anti-inflamatórios. NO inibe a adesão de neutrófilos a células endoteliais (estimulada por TNF-alfa).

Encontra-se bem estabelecido que o fluxo sanguíneo da medula externa está mais comprometido no rim isquêmico. Além disso, as células endoteliais lesadas apresentam-se edemaciadas e com expressão aumentada de moléculas de adesão, e os leucócitos encontram-se ativados. A maior interação leucócito-endotélio pode resultar em adesões célula-célula com obstrução física ao fluxo sanguíneo. Mais ainda, essas interações, além disso, ativam leucócitos e células endoteliais e contribuem para a geração de fatores locais, responsáveis por vasoconstrição, sobretudo na presença de outros mediadores vasoativos, resultando em fluxo sanguíneo renal comprometido e metabolismo celular tubular alterado. Por conta de relações anatômicas entre vasos e túbulos na medula externa, essas interações leucócito-endotélio provavelmente têm impacto maior na medula externa do que no córtex.

Já foi demonstrado, em modelo de isquemia/reperfusão, a proteção dos animais que não expressavam ICAM 1, sendo proposta relação entre a expressão de ICAM e de citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa e interleucina 1, IL-1).

As fases tardias da IRA são caracterizadas por infiltrado de macrófagos e linfócitos T, os quais predominam sobre os neutrófilos. As espécies reativas de oxigênio (ROS, reactive oxygen species), geradas por leucócitos ativados e por células epiteliais durante a reperfusão e como resultado da resposta inflamatória, desempenham papel importante na lesão celular.

Contribuição tubular à lesão inflamatória

Nos últimos anos, evidências acumularam-se sobre o papel da célula tubular proximal na lesão e na disfunção renal. Após a lesão inicial ou o estímulo das células tubulares renais, várias cascatas de mediadores podem ser ativadas, elevando a produção local de quimiocinas, citocinas e componentes da matriz. Os mediadores locais, subsequentemente, podem levar à amplificação da lesão direta ou indiretamente pelo aumento do influxo de células pró-inflamatórias (macrófagos, PMN, células T). A produção de citocinas e quimiocinas pode aumentar a resposta pró-inflamatória, levando a lesão intersticial irreversível e perda da função renal. Além dos mediadores inflamatórios gerados pelos leucócitos e pelas células endoteliais, as células epiteliais tubulares também estão envolvidas na cascata inflamatória, produzindo citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa, IL-6, IL-1 beta, TGF beta) e quimiocinas (MCP-1; IL-8; RANTES – células T normais expressas e secretadas, reguladas por ativação; ENA 78, proteína epitelial ativadora de neutrófilos). MCP-1 e IL-8 são produzidas por células tubulares proximais de ratos após depleção de ATP in vitro. A proteína morfogenética de osso 7 (BMP-7), membro da superfamília TGF--beta, parece ser protetora da lesão isquêmica por sua ação no epitélio tubular proximal, reduzindo a expressão basal de TNF-alfa, bem como a estimulação por MCP-1 e IL-8. BMP-7 também reduz os níveis das citocinas pró--inflamatórias (IL-6 e IL-1-beta), diminuindo a infiltração de macrófagos. Fractalquinas, membros da superfamília das quimiocinas, também são produzidas pelas células epiteliais renais e têm uma função combinada de quimiocina e molécula de adesão. Nas células epiteliais renais, fractalquinas induzem adesão e migração de leucócitos, facilitando a lesão celular induzida por monócito. O hormônio estimulante de melanócito (MSH), uma citocina anti-inflamatória endógena, protege contra lesão após IRA isquêmica. MSH atua diretamente nos túbulos renais, onde se liga ao receptor melanocortina, inibindo a ativação de genes que causam inflamação e lesão citotóxica.

O epitélio tubular também pode modular a atividade dos linfócitos T. CD40 é expresso por células do túbulo proximal e atua como receptor para CD154. Quando células tubulares humanas são expostas a CD154, ocorre ligação com CD40 que, por sua vez, estimula o fator ativador do receptor de TNF (TRAF6, TNF receptor-activating fator 6). As interações de CD40 e TRAF6 levam à fosforilação da jun-quinase (JUNK) e da proteína quinase ativada pelo mitógeno p38 (MAPK), estimulando a produção de IL-8 e MCP-1 por essas células. CD40 também induz a produção de RANTES por células epiteliais tubulares, efeito que é amplificado pela produção de IL-4 e IL-13 por células Th2, uma subpopulação de células T.

CD28 representa outra importante molécula coestimuladora para a ativação e a proliferação de células T induzidas por endotoxinas (lipopolissacarídeo, LPS). O bloqueio da sinalização do CD28 pode levar a uma diminuição dos níveis de TNF e maior expressão de IL-10, uma citocina anti-inflamatória.

Em resumo, a lesão renal é um processo dinâmico e, frequentemente, ocorre no contexto de insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas, envolvendo alterações hemodinâmicas, inflamação e lesão direta do epitélio tubular, seguida por um processo de reparo que pode restaurar a diferenciação e a função epiteliais. A inflamação desempenha um papel crucial na fisiopatologia da IRA. Reconhece-se, cada vez mais, a existência de mecanismos endógenos para controle da inflamação. O entendimento desses processos pode ajudar na elaboração de estratégias para prevenir e/ou minimizar as consequências da IRA.

Quadro clínico

Pacientes com doença renal podem ter uma variedade de apresentações clínicas. Alguns têm sinais ou sintomas diretamente relacionados aos rins (p. ex., hematúria) ou aos sintomas extrarrenais associados (edema, hipertensão, uremia). Muitos pacientes, entretanto, são assintomáticos.

Alterações hidroeletrolíticas

Sódio e água: hiponatremia é uma complicação frequente da IRA, sendo, em geral, decorrente do aumento relativo ou absoluto de água livre. A hipernatremia é menos comum, podendo ser encontrada em quadros de perdas de fluidos hipotônicos (sucção nasogástrica, diarreia, diabete insípido), aumento de perdas insensíveis (gran-

des queimados) ou administração de fluidos hipertônicos. A avaliação do volume intravascular, através de cateteres centrais com simples medidas de PVC (pressão venosa central) ou medidas hemodinâmicas mais completas pelo cateter de Swan-Ganz, às vezes, é necessária para melhor manipulação dessas alterações.

■ Potássio: a hipercalemia é o distúrbio eletrolítico mais grave. Sua cardiotoxicidade, entretanto, não se correlaciona estritamente com a magnitude do nível sérico, podendo ser agravada pela acidose, hipocalcemia e interações medicamentosas. A forma mais rápida de avaliação desse quadro é por intermédio do eletrocardiograma. As principais alterações são representadas por onda T pontiaguda e simétrica, alargamento do complexo QRS, achatamento ou desaparecimento da onda P, arritmias ventriculares e fibrilação ventricular.

Equilíbrio ácido-básico

A acidose metabólica ocorre como resultado do acúmulo de fosfatos, sulfatos e ácidos orgânicos e também da incapacidade do rim em regenerar bicarbonato e excretar ácidos. Pode causar alterações do sistema nervoso central com rebaixamento do nível de consciência, depressão miocárdica e resposta inadequada a aminas vasoativas.

Uremia

Síndrome composta por distúrbios neurológicos (irritabilidade, sonolência, confusão mental, convulsões, coma), cardiovasculares (pericardite, tamponamento pericárdico, arritmias), pulmonares (congestão pulmonar, pleurite), digestivas (inapetência, náuseas, vômitos, gastrite, úlceras pépticas e enterocolites), hematológicos (anemia, alterações da função de neutrófilos e linfócitos e defeitos plaquetários, predispondo a infecções e hemorragias).

Diagnóstico e exames complementares

Avaliação clínica

A avaliação clínica começa pela obtenção de dados da história do paciente, trazendo informações a respeito de doenças preexistentes: diabete melito, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatias, hepatopatias etc. Segue-se a pesquisa de acometimentos agudos, como infecções, desidratação, descompensações hemodinâmicas (choque séptico e/ou cardiogênico), uso de medicações (nefrotóxicas ou com potencial para desencadear reações de hipersensibilidade) e investigação sobre potencial uropatia obstrutiva.

Avaliação laboratorial

Creatinina e taxa de filtração glomerular: para que ocorra aumento dos níveis de creatinina, a taxa de filtração glomerular deve estar reduzida em torno de 70%. Desse modo, a creatinina sérica não constitui parâmetro fidedigno nas disfunções renais precoces. É importante lembrar que aumentos muito rápidos de creatinina sérica podem ser decorrentes de rabdomiólise.

- Ureia: principal produto do catabolismo proteico e primariamente excretada pelos rins. Quando existe diminuição do fluxo sanguíneo renal, a reabsorção tubular de ureia pode atingir valores ao redor de 90%. Contudo, há situações em que ocorre aumento dos níveis de ureia sem uma correlação direta com a função renal: sangramento gastrintestinal, uso de corticosteroides, estados de hipercatabolismo e aumento de ingesta proteica.
- Eletrólitos plasmáticos: 1) sódio: hipo ou hipernatremia, com maior incidência do primeiro; 2) potássio: hipercalemia; 3) fósforo: usualmente, ocorre hiperfosfatemia em torno de 5 a 8 mg/dL, podendo existir níveis mais elevados na presença de grande destruição tecidual; 4) cálcio: hipocalcemia, sendo rara a ocorrência de hipercalcemia; 5) magnésio: hipermagnesemia geralmente assintomática.

Essas anormalidades devem ser rapidamente determinadas e monitoradas, fazendo parte do diagnóstico e do tratamento dos quadros de IRA.

 Indices urinários: na década de 1950, sugeriu-se que a avaliação do sedimento urinário poderia ser útil no diagnóstico diferencial entre azotemia pré-renal e NTA. No entanto, o índice com maior grau de acurácia nessa diferenciação parece ser a fração de excreção de sódio – tipicamente menor do que 1% na IRA pré-renal (indício de retenção de sódio) e cerca de 3% na NTA. Existem, entretanto, condições em que essa distinção não é acurada, como NTA superimposta a quadros crônicos de hipoperfusão renal (cirrose, insuficiência cardíaca congestiva) e uso prévio de diuréticos de alça (aumento da perda de sódio). Um outro índice urinário passou a ser também avaliado: a fração de excreção de ureia. Esse índice teria um melhor desempenho, principalmente nos casos em que houvesse uso de diuréticos, sendo seu valor menor do que 35% nos quadros pré-renal e maior do que 35% na NTA. Outro índice também utilizado é a osmolaridade urinária.

Fração de excreção de sódio = U_{Na+} x P_{Cr} / P_{Na+} x U_{Cr} Fração de excreção de ureia = U_{ureia} x P_{Cr} / P_{ureia} x U_{Cr} Em que U_{Na+} = sódio urinário; P_{Cr} = creatinina plasmática; P_{Na+} = sódio plasmático; U_{Cr} = creatinina urinária; U_{ureia} = ureia urinária; P_{ureia} = ureia plasmática

Sedimento urinário: 1) pH: tende a ser maior nos quadros pré-renais; 2) densidade: nos quadros de IRA, ocorre perda da capacidade de diluição e concentração; 3) glicosúria: pode representar dano tubular intenso na ausência de hiperglicemia; 4) sangue: a excreção de mioglobina, como nos casos de rabdomiólise, e a excreção de hemoglobina, como em certos casos de anemias hemolíticas, são responsáveis por testes positivos; 5) proteinúria: quando mínima, pode caracterizar quadros pré-renais e obstrutivos; nefrites intersticiais podem ser responsáveis

por valores ao redor de 2 g/dia; 6) leucocitúria: nas pielonefrites; 7) eosinofilúria: nefrite intersticial aguda; 8) cristalúria: em casos de lise tumoral intensa e toxicidade de sulfas e antivirais.

Relação creatinina urinária/creatinina plasmática: outra maneira de estimar a reabsorção tubular de água. A concentração de creatinina no filtrado é igual ao plasma e aumenta progressivamente à medida que a água, mas não a creatinina, é reabsorvida; a secreção de creatinina também pode ter uma contribuição modesta para a elevação do índice. Pacientes com doença pré-renal geralmente têm uma relação acima de 40, indicando que 39/40 ou 97,5% da água filtrada foi reabsorvida. A reabsorção de água é menos eficiente na NTA, ficando o índice abaixo de 20, refletindo a reabsorção de menos de 19/20 ou 95% da água filtrada.

Avaliação da morfologia renal (diagnóstico por imagem)

O procedimento mais simples é a ultrassonografia, que traz informações a respeito do tamanho renal, das características do parênquima (ecogenicidade) e da presença de hidronefrose. Na suspeita de doenças vasculares, a realização de ultrassonografia com Doppler pode trazer informações dos fluxos em veias e artérias renais.

Convém ressaltar que exames contrastados devem ser evitados na vigência de IRA. Até pouco tempo, preconizava-se, caso fosse fundamental um exame contrastado, a realização de ressonância magnética com gadolínio. Contudo, estudos mostram que em pacientes com *clearance* de creatinina < 30 mL/min o gadolínio não deverá ser utilizado, pois pode desencadear uma síndrome grave caracterizada por fibrose pulmonar, cutânea ou renal, denominada *fibrose sistêmica nefrogênica* que, geralmente, é fatal e ainda sem tratamento.

Biópsia renal

A biópsia renal está indicada quando a causa da IRA permanece desconhecida, suspeita-se de doenças sistêmicas, na vigência de manifestações clínicas extrarrenais, proteinúria maciça ou persistente, hipertensão arterial grave na ausência de hipervolemia, oligúria prolongada por mais de 4 semanas, anúria na ausência de uropatia obstrutiva, suspeita de necrose cortical ou de nefrite intersticial por agentes necessários ao tratamento do paciente.

Novos biomarcadores da injúria renal aguda

A despeito de significativos avanços na terapêutica, a mortalidade e a morbidade associadas com IRA permanecem elevadas. O conhecimento da fisiopatologia por meio de modelos animais permitiu a elaboração de estratégias terapêuticas que, entretanto, não apresentam resultados satisfatórios em seres humanos. Um dos motivos que justificam esse fato é a ausência de marcadores

precoces da lesão renal, o que leva a um atraso no início do tratamento. Na prática clínica, IRA é tipicamente diagnosticada por meio de medidas de creatinina. Infelizmente, a creatinina não representa um indicador adequado durante alterações agudas da função renal: sua concentração não muda até que cerca de 50% da função renal esteja comprometida. Em modelos animais, tem-se mostrado que a IRA pode ser prevenida e/ou tratada se a terapêutica for instituída precocemente após a injúria, bem antes da elevação da creatinina. É importante ressaltar que estudos realizados em seres humanos demonstram que a intervenção precoce aumenta as chances de recuperação da função renal¹⁷.

Os biomarcadores devem ser capazes de discernir os subtipos de IRA (pré-renal, renal e pós-renal), identificar as possíveis etiologias (isquemia, toxinas, sepse), predizer a gravidade da lesão (estratificação de risco e prognóstico para guiar terapia), monitorar o curso da IRA e monitorar a resposta ao tratamento.

- Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL): identificada como uma proteína de 25 kDa ligada à gelatinase de neutrófilos. E expressa em baixos níveis por vários tecidos humanos (rins, pulmões, estômago e cólon) e principalmente pelo epitélio lesado; por exemplo, as concentrações de NGAL estão elevadas no soro de pacientes com infecções bacterianas agudas e na secreção traqueal de pacientes com asma ou doença pulmonar obstrutiva. Recentemente, NGAL mostrou-se um marcador precoce após injúria renal isquêmica ou nefrotóxica em modelos animais de IRA. Em outro estudo, pacientes adultos em UTI com IRA estabelecida (definida como aumento de 100% da creatinina basal em menos de 5 dias) apresentaram aumento de 10 vezes de NGAL no soro e de 100 vezes na urina de 24 horas quando comparados a indivíduos-controle18.
- Cistatina C: proteína sintetizada e liberada para o sangue por todas as células nucleadas em ritmo constante, sendo livremente filtrada pelos glomérulos e completamente reabsorvida pelo túbulo proximal, sem ser secretada. Uma vez que os níveis séricos de cistatina C não são afetados pela idade, sexo, raça ou massa muscular, mostra-se melhor marcador da filtração glomerular do que a creatinina. Em UTI, demonstrou-se que um aumento de 50% na cistatina C identificou pacientes com IRA, 1 a 2 dias antes da elevação da creatinina¹⁹.
- Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): proteína transmembrana com expressão aumentada em células tubulares proximais dediferenciadas após isquemia ou nefrotoxicidade em modelos animais de IRA. Representa um marcador promissor e mais específico para lesões isquêmicas e nefrotóxicas, sendo pouco influenciado por doença renal crônica ou infecções do trato urinário.
- Interleucina-18 (IL-18): citocina pró-inflamatória que é induzida e clivada no túbulo proximal, sendo subsequentemente detectada na urina após isquemia em modelos animais. Os níveis urinários de IL-18 apresentam sensibilidade e especificidade > 90% no diagnóstico de IRA estabelecida.

São necessários mais estudos para validar a sensibilidade e a especificidade desses novos marcadores, de modo a permitir a realização de um diagnóstico precoce de IRA, fato que seguramente repercutirá no prognóstico dessa entidade complexa.

Prevenção

Em relação à necrose tubular renal pós-isquêmica, a melhor abordagem preventiva é justamente evitar seu desenvolvimento. Assim, tornam-se importantes a identificação de pacientes sob alto risco para IRA, a otimização da volemia e a manutenção hemodinâmica, além de evitar ou reduzir o uso de agentes nefrotóxicos (aminoglicosídeos, anfotericina, anti-inflamatórios não hormonais e radiocontrastes).

A minimização da lesão pode ser conseguida por meio da correção da volemia, da identificação de doenças obstrutivas e da restauração da pressão arterial adequada para a perfusão renal.

Particularmente em relação ao contraste iodado, existem estratégias de prevenção já bem definidas:

- Hidratação vigorosa, se possível: 1 mL/kg/h de solução salina por pelo menos 12 horas antes do procedimento.
- Uso de baixas doses de contraste, evitando-se exames repetidos em curtos intervalos de tempo (48 a 72 horas).
- Evitar depleção volêmica e anti-inflamatórios não hormonais: podem aumentar a vasoconstrição renal.
- Administração de bicarbonato de sódio: 3 mL/kg/h de solução bicarbonatada (Bic Na+8,4% 150 mL + SG5% 850 mL) 1 hora antes do exame seguido de 1 mL/kg/h por mais 6 horas.
- Administração de N-acetilcisteína: 1.200 mg, 2x/ dia, na véspera e no dia do exame.
- Uso simultâneo de solução bicarbonatada e N-acetilcisteína.

Tratamento

O tratamento da injúria renal baseia-se fundamentalmente na correção do fator desencadeante.

Em relação ao tratamento conservador (não dialítico), serão abordados os seguintes agentes farmacológicos:

■ Diuréticos: altas doses de diuréticos, principalmente de alça, são frequentemente administradas em pacientes com IRA na tentativa de controle volêmico adequado, muitas vezes convertendo a injúria renal oligúrica em não oligúrica. Entre os pacientes com IRA estabelecida, um grande número de estudos mostra que os diuréticos são capazes de manter débito urinário satisfatório, porém sem impacto na recuperação renal e/ou sobrevida do paciente. Dessa forma, os diuréticos não devem ser utilizados por tempo prolongado e em doses excessivas, pois os distúrbios potenciais (alterações eletrolíticas, alcalose) podem representar situações de risco ao paciente e retardar a avaliação do nefrologista.

- Dopamina: a despeito do aumento da natriurese, dopamina em doses baixas não é eficaz no tratamento da IRA estabelecida. Assim, não se deve usar dopamina nessa situação.
- Fenoldopam: agonista do receptor tipo 1 de dopamina que tem efeitos hemodinâmicos renais semelhantes a baixas doses de dopamina. Apesar de alguns estudos favoráveis ao uso de fenoldopam no tratamento de IRA em vários cenários (UTI, grandes cirurgias, sepse), as diretrizes do KDIGO não recomendam seu uso para prevenir ou tratar IRA.
- Peptídeo natriurético atrial (ANP): pequenos estudos sugerem um potencial uso na prevenção e tratamento da IRA, mas não há evidência suficiente para tal recomendação.

Para o tratamento dialítico da IRA, encontram-se à disposição a hemodiálise intermitente (HC, hemodiálise convencional), a diálise peritoneal e os métodos hemodialíticos contínuos²⁰.

Tratamento dialítico

O termo diálise vem do grego e significa "passar através". O tratamento dialítico baseia-se na transferência de solutos e líquidos através de membranas semipermeáveis.

Essas membranas podem ser: naturais, como o peritônio, realizando-se dessa forma a diálise peritoneal; ou artificiais, que correspondem aos dialisadores utilizados em procedimentos hemodialíticos intermitentes ou contínuos.

Em todas as modalidades de terapia de substituição renal, uma solução balanceada atuará como um veículo para a depuração do sangue. Assim, a diálise será capaz de remover solutos anormalmente elevados e corrigir distúrbios hidroeletrolíticos e ácido-básicos.

Para melhor entendimento e realização do método hemodialítico mais adequado para o paciente, é importante o conhecimento dos princípios que regem o transporte de solutos através de membranas semipermeáveis.

Princípios físicos do transporte de solutos

O transporte de solutos através de uma membrana semipermeável ocorre por difusão, convecção e/ou adsorção.

A difusão corresponde à passagem do soluto do compartimento mais concentrado para o menos concentrado (gradiente de concentração). As soluções de diálise (dialisato) preenchem os compartimentos de menor concentração para os quais o soluto, em excesso no sangue, pode migrar. A difusão ocorre tanto nos procedimentos hemodialíticos quanto na diálise peritoneal, sendo responsável por 90% da retirada de solutos durante a hemodiálise convencional.

A convecção se dá pela geração de um gradiente pressórico exercido sobre a superfície dialisadora, resultando na passagem de ultrafiltrado plasmático de um lado para o outro, bem como de solutos de baixo e médio pesos moleculares (arraste). A quantidade de ultrafiltrado produzido depende da permeabilidade hidráulica da membrana e da pressão efetiva de ultrafiltração que, por sua vez, resulta da pressão hidráulica transmembrana, da pressão oncótica e dos fenômenos de concentração de proteínas/polarização na membrana dialisadora. Esse mecanismo é fundamental na hemofiltração, na qual consegue-se transporte significativo de solutos acompanhando grandes volumes de ultrafiltração.

A adsorção depende da existência de sítios de ligação em certas membranas de diálise, permitindo a retirada de moléculas de tamanho médio por afinidade da membrana.

Em resumo, nas terapias de substituição renal, a remoção de água e solutos acontece pelo transporte através de uma membrana semipermeável por dois mecanismos diferentes: difusão e convecção; além disso, ocorre também a interação entre os solutos e a superfície da membrana (sítios de ligação), gerando um terceiro mecanismo: adsorção (Figura 1).

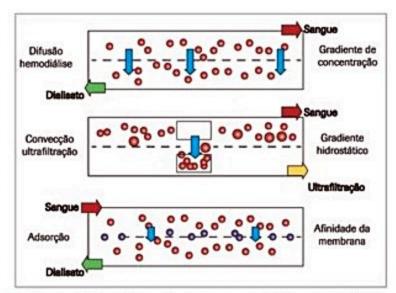


Figura 1. Mecanismos de transporte através de uma membrana semipermeável.

Características gerais das soluções

A composição do dialisato e/ou solução de reposição deverá ser muito próxima à da água plasmática, uma vez que o objetivo das terapias de substituição renal é a normalização dos fluidos corporais na vigência de comprometimento renal. Dessa forma, a solução deverá conter eletrólitos e um componente tampão (idealmente o bicarbonato) para a correção dos distúrbios eletrolíticos e do equilíbrio ácido-básico. Contudo, uma solução fisiológica contendo cálcio, magnésio e bicarbonato é supersaturada, ocorrendo precipitação. Portanto, o bicarbonato deverá ser armazenado separadamente da solução eletrolítica.

É importante ressaltar que essa solução deverá ser, necessariamente, estéril e apirogênica, principalmente quando utilizada como reposição, pois será administrada diretamente na corrente sanguínea do paciente. Mas isso também precisa ser aplicado para as soluções dialisantes, uma vez que as membranas de diálise mais utilizadas apresentam alta permeabilidade, permitindo a passagem de produtos bacterianos, que podem levar à ativação de monócitos. Quando os pacientes são dialisados com soluções altamente purificadas, ocorrem diferenças clínicas relevantes em termos de produção de mediadores inflamatórios. Os equipamentos para terapias de substituição renal contínuas, diferentemente dos equipamentos de proporção (para hemodiálise intermitente), não têm capacidade para o preparo de soluções e, por isso, trabalham com soluções pré-envasadas, obrigatoriamente estéreis.

Composição das soluções

Durante as terapias de substituição renal contínuas, o equilíbrio entre sangue e solução utilizada (dialisante ou reposição) visa à normalização dos distúrbios vigentes no quadro de doença renal. Assim, os componentes necessários são: sódio, potássio, cálcio, magnésio, bicarbonato e glicose. A concentração de cada um desses componentes dependerá do perfil metabólico do paciente, o qual se encontra gravemente enfermo e em uma situação em que as correções dessas alterações não poderão acontecer de forma abrupta. Dessa forma, uma solução ideal deverá ter como característica versatilidade em sua composição, permitindo individualização. Há de se pontuar que o uso do citrato como anticoagulante regional também exige possibilidade de mudanças na composição da solução durante o procedimento contínuo, pois cada molécula de citrato será convertida em três moléculas de bicarbonato no contexto de função hepática preservada.

Terapias de substituição renal contínuas

A mudança do perfil clínico dos pacientes com IRA nos últimos anos determinou alterações na abordagem terapêutica dialítica. A IRA tem ocorrido no contexto de insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas, em que a instabilidade hemodinâmica pode inviabilizar o uso da hemodiálise convencional e as altas taxas de catabolismo limitam a eficiência da diálise peritoneal.

Os métodos contínuos foram criados para melhorar a abordagem terapêutica dos pacientes críticos que desenvolvem IRA.

Assim, a terapia de substituição renal contínua corresponde a qualquer circuito extracorpóreo idealizado para substituir a função renal durante um período prolongado de tempo, normalmente maior ou igual a 24 horas (Figura 2).

Os métodos contínuos estão indicados para pacientes criticamente enfermos que se encontram hemodinamicamente instáveis e/ou com sobrecarga volêmica expressiva e/ou comprometimento neurológico, pois suas características operacionais proporcionam controles metabólico e volêmico de maneira mais fisiológica. As definições das diversas modalidades de terapia de substituição renal contínuas foram baseadas nas características operacionais de cada método, com ênfase nas forças primárias para a remoção de líquidos e solutos, não se considerando a descrição de seus componentes.

A nomenclatura dos métodos hemodialíticos contínuos apresentada é a mais utilizada. As siglas são as mesmas do original em língua inglesa.

- CVVHD hemodiálise venovenosa contínua: a retirada de solutos se dá por difusão; dessa forma, necessita-se de solução balanceada (eletrólitos e tampão) atuando como dialisato, administrada em contracorrente ao fluxo de sangue.
- CVVH hemofiltração venovenosa contínua: a retirada dos solutos ocorre por convecção; como o filtro tem alta permeabilidade, o resultado é a formação de grande volume de água e eletrólitos, fazendo-se necessária a reposição de fluidos.
- CVVHDF hemodiafiltração venovenosa contínua: o circuito da CVVH é modificado pela adição de dialisato em contracorrente ao fluxo de sangue. A remoção de solutos se faz por convecção, difusão e adsorção, com aumento significativo da eficiência do procedimento.
- SCUF ultrafiltração lenta contínua: a membrana normalmente tem alta permeabilidade, e não há passagem de dialisato ou necessidade de reposição. O mecanismo básico é a convecção.

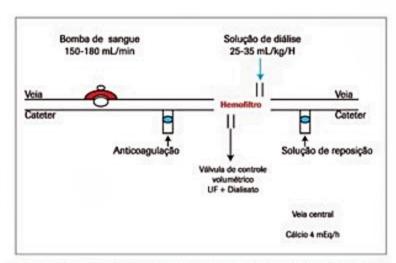


Figura 2. Representação esquemática de um circuito extracorpóreo de substituição renal contínua.

Acesso vascular

Os métodos hemodialíticos necessitam obrigatoriamente de uma via de acesso vascular. Os cateteres são, preferencialmente, feitos de material biocompatível, flexíveis, resistentes à invasão bacteriana e fáceis de manusear. A hemodiálise clássica, CVVH, CVVHD e CVVHDF necessitam, para sua realização, cateteres de duplo-lúmen, uma vez que o sangue é impulsionado por meio de bomba-rolete.

Para pacientes agudos, utilizam-se cateteres semirrígidos, sendo a maioria de poliuretano, material que tem sido referido como pouco trombogênico. O comprimento do cateter é variável. Cateteres de curta permanência, sem túnel, para inserção em veia subclávia direita ou jugular interna, não devem ter mais do que 15 cm, enquanto aqueles colocados no lado esquerdo devem ter de 19 a 20 cm, e os posicionados em veia femoral podem ter 24 cm ou mais (cateteres mais curtos apresentam maior recirculação com menor eficiência dialítica).

As complicações decorrentes da colocação dos acessos vasculares podem ser imediatas ou tardias:

- Imediatas: a principal complicação é o sangramento descontrolado. Uma vez que os pacientes críticos comumente apresentam coagulopatias, plaquetopenia, alterações hepáticas e distúrbios de coagulação causados por drogas, tornam-se os de maior risco para a passagem de cateteres. A inserção femoral é a mais indicada na existência dessas alterações, pois, em casos de acidentes de punção, o sangramento nessa região é de mais fácil controle. Contudo, é importante lembrar que uma lesão femoral grave pode causar um grande sangramento e dissecção do hematoma até o espaço retroperitoneal, podendo ser necessário intervenção cirúrgica. O Grupo IRA-HCFMUSP tem optado por essa via também para os pacientes com quadros respiratórios graves que se encontram em ventilação mecânica, usando altas pressões expiratórias, potencializando assim o risco de pneumotórax com os acessos cervicais. A incidência de pneumotórax após punção de subclávia ou jugular é pequena (2%), porém depende da experiência do profissional que realiza o procedimento. Para uma passagem de cateteres vasculares mais segura, alguns centros dispõem de um aparelho portátil de ultrassonografia, o qual é capaz de guiar a punção corretamente. Outras complicações imediatas mais raras são embolia gasosa, fístula para a carótida comum, trombo em átrio direito, tamponamento pericárdico e arritmias.
- Tardias: as principais complicações tardias são as infecções. Nesses casos, é obrigatória a retirada do cateter. O uso de antibióticos após a retirada dependerá do estado clínico do paciente e da existência de hemoculturas positivas para crescimento bacteriano. A estenose é mais comum em cateteres colocados na veia subclávia.

Métodos contínuos versus intermitentes

Na escolha do melhor método para substituição renal, a maneira mais coerente é analisar qual técnica será capaz de mimetizar a função renal em termos de impacto na fisiologia corpórea. Os rins, além da remoção de água e solutos, também metabolizam mediadores inflamatórios e excretam uma série de agentes (p. ex., antibióticos). A capacidade dos métodos dialíticos contínuos e intermitentes em desempenhar essas funções será discutida a seguir.

Hemodinâmica: a manutenção da hemodinâmica do paciente durante a realização de qualquer procedimento dialítico é de fundamental importância, principalmente para aqueles que já apresentam algum grau de comprometimento. Na hemodiálise intermitente, a estabilidade hemodinâmica é premissa básica para a sua realização. Já nas técnicas contínuas, a retirada lenta e gradual de fluidos permite a manutenção dos níveis pressóricos, mesmo quando quantidades significativas de aminas vasoativas estão sendo utilizadas. Assim, a hemodinâmica do paciente acaba se tornando um dos principais critérios na escolha entre métodos contínuos e intermitentes.

- Remoção de solutos: por muito tempo, questionou-se a eficácia dos métodos dialíticos contínuos em pacientes hipercatabólicos, tendo-se em vista a utilização de fluxos de sangue e de dialisato bem menores do que aqueles prescritos na hemodiálise clássica (HD). Contudo, as características operacionais dos métodos contínuos permitem que a dose de diálise ofertada possa ser adequada ao perfil metabólico do paciente, garantindo um procedimento satisfatório.
- Retirada de fluidos: os pacientes críticos, muitas vezes, apresentam ganho de peso expressivo em poucos dias de internação, sendo este um biomarcador da injúria renal. Nesse contexto, a retirada lenta e gradual de volume poderá acontecer de forma mais eficaz com a terapia de substituição renal contínua, mesmo na vigência de estabilidade hemodinâmica.
- Remoção de mediadores inflamatórios: os estudos (experimentais e em seres humanos) em sepse suportam a evidência de que esta representa uma forma de resposta inflamatória sistêmica severa, secundária aos efeitos locais e sistêmicos de mediadores pró-inflamatórios, produzidos em resposta a constituintes estruturais de bactérias Gram-positivas e negativas e fungos. Muitos mediadores têm sido implicados na patogênese da SIRS/sepse. Eles incluem um grupo principal de moléculas de tamanho médio (5-30 kDa), denominadas citocinas. Outros agentes também desempenham papel na fisiopatologia da SIRS/sepse, por exemplo, moléculas de adesão, cininas, trombina, substâncias depressoras do miocárdio, betaendorfinas e heat shock proteins. Inibidores da produção local de alguns desses mediadores são necessários para a adequação da resposta imunológica. Esse é o caso do Complemento, que aumenta a atividade fagocítica (opsonização), do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e da interleucina-1beta (IL-1-beta), que ativam células aferentes e eferentes do sistema imunológico. O uso de filtros com permeabilidades hidráulicas elevadas nas terapias contínuas permite a remoção de quantidades mensuráveis de citocinas. Assim, a retirada de TNF-alfa e IL-1, sabidamente implicados na fisiopatologia da sepse, pode ter impacto na sobrevida de pacientes sépticos.

Considerações finais

Milhões de pessoas morrerão a cada ano por uma condição cuja fisiopatologia não se encontra totalmente esclarecida e para a qual não existe um tratamento efetivo. Milhões mais apresentarão complicações e internações prolongadas.

IRA é uma síndrome complexa e associada a um risco duas vezes maior de mortalidade hospitalar, atingindo, em algum grau de severidade, cerca de dois terços dos
pacientes internados em UTI. Na realidade, todo paciente crítico encontra-se sob risco para desenvolver IRA. Sepse, choque, idade avançada e exposição a agentes nefrotóxicos constituem os principais fatores de risco, e a
maioria dos pacientes apresenta mais de um desses fatores. Quando grave o suficiente para necessitar de terapia
de substituição renal, resulta em taxas de mortalidade que
podem atingir valores de 80 a 90%.

Tendo-se em vista o exposto acima, torna-se evidente a necessidade do conhecimento dessa síndrome, permitindo o diagnóstico precoce, de forma a se elaborar estratégias de prevenção e tratamento.

Referências bibliográficas

- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute dialysis quality initiative work-group: acute renal failure definitions, outcome measures, animal models, fluid-therapy and information technology needs: the Second Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care. 2004;8:R204-12.
- Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. JAMA. 1996;275:1489-94.
- Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bales DW. Acute kidney injury, mortality, lenght of stay, and costs in hospitalized patients. J Am Soc Nephrol. 2005;16:3365-70.
- 4. KDIGO
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA. 2005;294:813-8.
- Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1998 to 2002. J Am Soc Nephrol. 2006;17:1143-50.

- Goss CH, Brower RG, Hudson LD, Rubenfeld GD. Incidence of acute renal lung injury in United States. Crit Care Med. 2003;31:1607-11.
- Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. Crit Care Med. 2006;34:1913-7.
- Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, Kellum JA, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. Crit Care. 2006;10:R73.
- Bagshaw SM, Mortis G, Doig CJ, Godinez-Luna T, Fick GH, Laupland KB. One year mortality in critically ill patients by severity of kidney dysfunction: a population-based assessment. Am J Kidney Disease. 2006;48:402-9.
- Yaqoob MM, Alkhunaizi AM, Eldestein CL, Conger JD, Schrier RW. Acute renal failure: pathogenesis, diagnosis, and management. In: Schrier RW, ed. Renal and electrolyte disorders. 5.ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.449-506.
- Zuk A, Bonventre JV, Brown D, Matlin KS. Polarity, integrin and extracellular matrix dynamics in the post-ischemic rat kidney. Am J Physiol Cell Physiol. 1998;275:C711-31.
- Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. N Engl J Med. 1996;334:1448-60.
- Park KM, Byun JY, Kramers C, Kim JI, Huang PL, Bonventre JV. Inducible nitric oxide synthase is an important contributor to prolonged protective effects of ischemic preconditioning in the mouse kidney. J Biol Chem. 2003;278:27256-66.
- Bonventre JV. Dedifferentiation and proliferation of surviving epithelial cells in acute renal failure. J Am Soc Nephrol. 2003;14(Suppl):S55-61.
- Gomez H, Ince C, DeBacker D, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J, Kellum JA. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. Shock. 2014;1:3-11.
- Schrier RW. Need to intervent in established acute renal failure. J Am Soc Nephrol. 2004;15:2756-8.
- Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler I, Foster K, Yang J, Barasch J, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. J Clin Invest. 2005;115:610-21.
- Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Kribben A, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. Kidney Int. 2004;66:1115-22.
- Costa MC, Cuvello Neto AL, Yu L. Métodos hemodialíticos contínuos para tratamento da insuficiência renal aguda. In: Riella MC, ed. Princípios de Nefrologia e distúrbios hidroeletrolíticos. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2003. p.908-18.

Métodos Contínuos em UTI

Camila Eleuterio Rodrigues Etienne Macedo

SUMÁRIO

Introdução à remoção de solutos, 715

Terapias intermitentes versus contínuas, 717

Terapia renal substitutiva contínua, 717

Anticoagulação, 717

Dose prescrita, 718

Hemofiltração (particularidades da técnica), 719

Correção do fluxo de sangue pelo hematócrito, 719

Taxa de dessaturação (para hemofiltração com reposição pré-capilar), 719

Fração de filtração (para hemofiltração com reposição pós-capilar), 720

Situações particulares em que a remoção de solutos pode ser indicada (intoxicações), 720

Componentes da prescrição de terapias renais substitutivas contínuas, 720

Considerações finais, 721

Referências bibliográficas, 721

Introdução à remoção de solutos

Cerca de 5 a 25% dos pacientes em ambiente de terapia intensiva desenvolvem injúria renal aguda (IRA), e a mortalidade daqueles que necessitam de terapia renal substitutiva pode exceder 50%. Quando há insuficiência da função renal aguda ou crônica, muitas vezes precisamos manter a homeostase hidroeletrolítica do paciente às custas de métodos artificiais, como a terapia de reposição renal1. A remoção de solutos e água, com reposição de bicarbonato, é o principal objetivo quando se prescreve essa terapia. Existem duas formas principais de remoção de solutos na terapia renal substitutiva: a difusão e a convecção. A escolha entre cada uma delas será o determinante para a definição do método que será utilizado: quando a remoção de solutos do sangue acontece pelo método difusivo, temos a hemodiálise, e quando o método é a convecção, temos a hemofiltração.

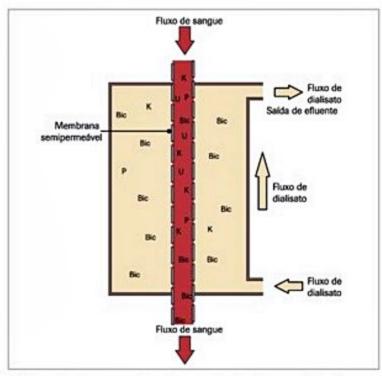
A técnica de remoção de solutos por difusão se baseia na diferença de concentração entre dois meios divididos por uma membrana semipermeável. Nesse caso, o primeiro meio é o sangue do paciente com doença renal, repleto de ureia, potássio e fósforo, mas carente de bicarbonato, e o segundo meio é o dialisato que prescrevemos, geralmente repleto de bicarbonato, pobre em potássio e fósforo, e isento de ureia. A membrana semipermeável é o material que compõe as fibras do capilar do sistema.

Independentemente do tamanho dos poros da membrana, a difusão permite a passagem predominantemente de moléculas de baixo peso molecular, pois nela a passagem pela membrana é determinada pela cinética dos movimentos brownianos das moléculas, e moléculas de alto peso molecular têm baixa mobilidade, e portanto baixa difusibilidade. Solutos predominantemente de baixo peso atravessam a membrana do ambiente mais concentrado para o menos concentrado. Dessa forma, há passagem de ureia, potássio e fósforo do sangue do paciente para o dialisato, e passagem de bicarbonato do dialisato para o sangue. Para aumentar a diferença de concentração entre os meios e intensificar a remoção de solutos, o dialisato passa no capilar no sentido contracorrente do fluxo de sangue (Figura 1). Em geral, utilizamos a difusão para a depuração de moléculas de peso menor que 500 dáltons.

A convecção é o processo de transporte de soluto secundário a movimento de fluido, dessa forma a remoção de solutos acontece por meio de arraste com o solvente. Para que ocorra convecção, é necessário que haja uma pressão no compartimento sanguíneo do sistema e uma membrana semipermeável. O transporte convectivo leva ao transporte do solvente, e o arraste de solutos é consequência do volume removido. Dessa forma, desde que a membrana tenha poros suficientemente grandes para permitir sua passagem, solutos de peso médio a grande podem ser removidos do sangue por convecção, diferentemente do que acontece com a difusão. Na terapia convectiva, por ocorrer remoção de fração importante de volume, há necessidade da presença de solução de reposição. Dessa forma, a solução de reposição, que pode ter composição idêntica ao dialisato, seu equivalente na difusão, é infundida no sangue que ainda não passou pelo capilar (reposição pré-capilar) ou no sangue que já saiu do capilar (reposição pós-capilar) (Figura 2).

Como o beneficio da hemofiltração é justamente a depuração de moléculas maiores (em geral entre 500 e 50.000 dáltons), deve-se utilizar sempre capilares de alto fluxo, com poros grandes (com coeficiente de ultrafiltração, Kuf, maior de 20 mL/h/mmHg), para a realização dessa técnica.

Existe, ainda, a possibilidade de se utilizar ambos os métodos de remoção de solutos em um único procedi-



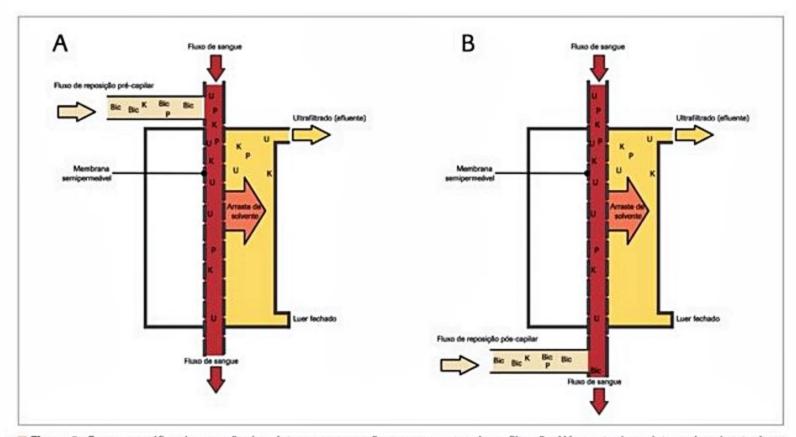
■ Figura 1. Esquema gráfico da remoção de solutos por difusão, como ocorre na hemodiálise. Há passagem de solutos do meio mais concentrado para o meio menos concentrado, separados por membrana semipermeável. A hemodiálise geralmente é indicada para a remoção de solutos pequenos, menores que 500 dáltons.

mento. Quando há transporte convectivo e uso de dialisato na contracorrente de forma concomitante, temos a hemodiafiltração, em que são prescritas solução de reposição e dialisato.

A quantidade de pequenos solutos removida por métodos convectivos ou difusivos é semelhante mantendo--se as mesmas condições e volume de efluente. Moléculas médias, entretanto, só podem ser removidas por convecção² ou adsorção. Adsorção é o processo pelo qual moléculas médias aderem à membrana semipermeável e, apesar de não passarem para o efluente, não retornam ao compartimento sanguíneo.

Apesar da possível vantagem de remoção de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com IRA de origem
séptica (que corresponde a até 80% dos casos de IRA em
UTI), não há diferenças em desfechos clínicos quando
comparados métodos convectivos com difusivos para tratamento da IRA por sepse. Talvez a remoção de citocinas
anti-inflamatórias ou de antibióticos de maior tamanho
molecular possa prejudicar pacientes submetidos às terapias convectivas, fazendo que a hemodiálise seja equivalente em eficácia em relação à hemofiltração nesses casos.
Vários estudos confirmam a remoção de TNF-alfa, IL6, e
outras citocinas inflamatórias em pacientes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica, mas diferenças clínicas significativas ainda não foram atingidas quando se
comparam métodos convectivos com difusivos.

Há alguns estudos que mostram que, em pacientes submetidos à terapia contínua, aqueles em hemofiltração podem ter menor necessidade de drogas vasopressoras quando comparados a pacientes que recebem hemodiá-



■ Figura 2. Esquema gráfico da remoção de solutos por convecção, como ocorre na hemofiltração. Há arraste dos solutos pelo solvente, à remoção de fluidos pela membrana semipermeável. A solução de reposição para restabelecer a volemia do paciente pode ser infundida de forma pré-capilar, como em (A) ou pós-capilar, como em (B). A hemofiltração geralmente é indicada para a remoção de solutos de até 50.000 dáltons.

lise. Mesmo em pacientes com doença renal crônica em terapia renal intermitente, já se observou melhor estabilidade hemodinâmica na hemofiltração quando comparada à hemodiálise. Entretanto, diversos trabalhos questionam o papel da remoção das citocinas como causa da melhora hemodinâmica, demonstrando que a estabilidade obtida com a hemofiltração pode ser obtida da mesma forma com a hemodiálise quando o dialisato é resfriado.

Tanto em pacientes com doença renal crônica quanto em pacientes com IRA, a comparação entre terapias convectivas e difusivas não demonstra diferença entre as técnicas quanto a mortalidade, risco de eventos cardiovasculares ou recuperação de função renal após IRA.

Terapias intermitentes versus contínuas

Chamamos de terapias intermitentes os procedimentos de hemodiálise/hemofiltração que têm duração geralmente entre 3 e 12 horas. As duas formas mais populares de hemodiálise intermintente encontradas são a hemodiálise clássica, em que a prescrição é feita para que o procedimento dure cerca de 3 a 5 horas, e a hemodiálise estendida, em que há uma redução dos fluxos de sangue e de dialisato para reduzir a eficiência da taxa de remoção de solutos, mas com um maior tempo de tratamento, geralmente de 6 a 12 horas. A hemodiálise estendida costuma também ser conhecida por sua sigla em inglês, SLED (slow low efficiency dialysis).

Quando o tratamento é prescrito com o intuito de durar 24 horas ao dia, por diversos dias consecutivos, temos a terapia de reposição renal contínua (CRRT). Em geral, os fluxos de dialisato e de reposição prescritos nas terapias contínuas são muito menores do que aqueles utilizados nos métodos intermitentes. Dessa forma, apesar de muito menos eficiência por hora, a terapia contínua, por ter duração de muitas horas, em geral tem a mesma eficiência na remoção de solutos que os métodos intermitentes³.

O intuito de se prolongar o tempo de diálise pode ser o de manter continuamente a remoção de solutos que aumentam progressivamente na circulação, como em pacientes catabólicos com rabdomiólise, que cursam frequentemente com hipercalemia prolongada, ou ainda para a remoção de fluidos de forma mais gradual em pacientes com instabilidade hemodinâmica mais importante, ou se houver necessidade de remoção de altos volumes de fluidos, como pode acontecer em situações de cardiopatias graves descompensadas. Outra indicação usual dos métodos contínuos pode ser a necessidade de remoção lenta de solutos, para evitar desequilíbrio osmolar, situação desejada em casos de hipertensão intracraniana, como pode ocorrer na lesão cerebral aguda ou na lesão hepática fulminante, em que a terapia contínua pode se associar à melhor preservação da perfusão cerebral (Quadro 1).

Quando analisamos estudos que envolvem pacientes críticos com IRA que estão estáveis hemodinamicamente ou com o uso de doses baixas de catecolaminas, a comQuadro 1. Situações clínicas em que as terapias renais substitutivas contínuas são comumente preferidas em relação às intermitentes

Indicações comuns de terapia renal substitutiva contínua

Situações de hipercatabolismo e elevação constante de escórias nitrogenadas e solutos a serem removidos em terapia

Instabilidade hemodinâmica e necessidade de perda volêmica gradual

Necessidade de grande perda volêmica

Lesão cerebral aguda, com risco de hipertensão intracraniana

Lesão hepática fulminante, com risco de edema cerebral e hipertensão intracraniana

paração entre terapias contínuas ou intermitentes não permite diferenciar os métodos em relação a mortalidade, permanência hospitalar ou duração de terapia renal substitutiva. Entretanto, sabe-se que os métodos contínuos podem levar a menor taxa de episódios de hipotensão arterial e a melhor controle de balanço hídrico. Recentemente, alguns estudos têm demonstrado menor recuperação renal e maior dependência de diálise em pacientes submetidos a terapias intermitentes como forma inicial de tratamento em relação àqueles que iniciaram terapia com métodos contínuos, talvez como consequência de maior isquemia renal devida ao maior número de episódios de hipotensão em terapias intermitentes.

Terapia renal substitutiva contínua

Existem quatro modalidades principais de terapia renal substitutiva contínua:

- Hemodiálise venovenosa contínua (CVVHD).
- Hemofiltração venovenosa contínua (CVVH).
- Hemodiafiltração venovenosa contínua (CVVHDF).
- Ultrafiltração lenta contínua (SCUF).

Esta última representa a remoção de fluidos por convecção apenas para ajuste de balanço hídrico, sem fluido de reposição para ajuste metabólico. Quando utilizamos o termo ultrafiltração em terapias renais, estamos nos referindo à remoção de fluidos obtida com o tratamento. Na CVVH, quando oferecemos 2.000 mL/h de dose e optamos por taxa de ultrafiltração de 100mL/h, há remoção de 2.100 mL/h de fluidos por convecção, com reposição de 2.000 mL/h. Na SCUF, o mesmo caso contaria apenas com a remoção de 100 mL/h, sem fluido de reposição.

Anticoagulação

A terapia renal substitutiva, seja em forma de hemodiálise ou de hemofiltração, é um tratamento em que há necessidade de circulação extracorpórea. Dessa forma, é necessário que haja intervenções em sua prescrição a fim de evitar a coagulação do sangue que circula nas linhas e capilares, ausentes de endotélio. A anticoagulação do sistema torna-se ainda mais importante quando o tratamento é realizado de forma contínua. Há diversas opções para a anticoagulação do sistema de hemodiálise/hemofiltração contínuas, mas as duas drogas mais comumente utilizadas são a heparina não fracionada e o citrato de sódio.

A heparina pode ser utilizada em diversas doses, desde baixas (como 5 unidades/kg/hora) para reduzir a coagulabilidade do circuito, como em dose plena (mais frequente em nosso meio), com o objetivo de se atingir relação de tempo parcial de tromboplastina ativada (TT-PA-r) entre 1,5 e 2,5 vezes o valor normal. A grande limitação para o uso da heparina como anticoagulante é a diátese hemorrágica ou o sangramento ativo que diversas vezes podem ocorrer em pacientes de terapia intensiva com IRA. Dessa forma, muitas vezes a anticoagulação com heparina é contraindicada em grande parte dos pacientes.

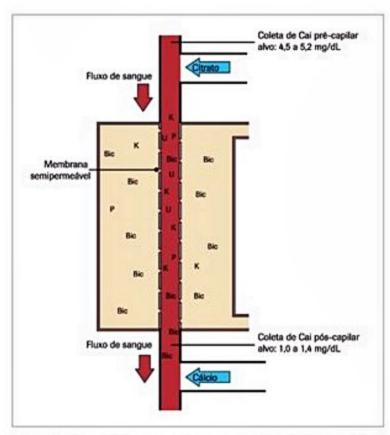
Quando utilizada anticoagulação com heparina não fracionada, há maior coagulação do sistema com o uso de convecção em comparação à difusão⁴. Isso pode ser atribuído ao fato de as heparinas, mesmo as de baixo peso molecular, serem moléculas grandes, com mais de 5.000 dáltons, e são mais facilmente filtradas por depuração convectiva do que em depuração difusiva. Dessa forma, para o uso de heparina como anticoagulante, talvez a escolha por métodos difusivos possa ser mais adequada se não houver outras indicações para a convecção.

A outra opção comumente utilizada em nosso meio para a anticoagulação dos sistemas extracorpóreos é o citrato de sódio, droga com o potencial de quelar cálcio iônico e impedir a ação desse íon como cofator na cascata de coagulação. Em geral, a anticoagulação com citrato leva à maior patência do circuito em relação à heparina. O citrato é geralmente infundido em via pré-capilar, de modo que a cascata de coagulação é inibida no interior do capilar. Após o capilar (ou paralelamente, em via sistêmica endovenosa) faz-se reposição de cálcio, tanto para fornecimento do eletrólito na terapia renal substitutiva como para a interrupção na anticoagulação pós-capilar. Dessa forma, a anticoagulação não é sistêmica, e sim apenas regional.

Quando há anticoagulação regional com citrato, monitora-se sua dose de acordo com o cálcio iônico após a saída do capilar. Assim, sempre que houver anticoagulação com citrato, devem ser monitorados os níveis de cálcio iônico pré-capilar (que representa o nível de cálcio sérico do paciente) e o cálcio iônico pós-capilar (que representa o cálcio iônico do capilar, devendo, portanto, ser mais baixo que o do paciente). A Figura 3 esquematiza a entrada de citrato e de cálcio em um sistema de hemodiálise, e os locais de coleta de cálcio pré e pós-capilar.

O uso do citrato como anticoagulante, entretanto, deve ser evitado em situações de disfunção hepática importante, pois a principal via de metabolização do citrato é hepática. Dessa forma, se o figado do paciente apresenta disfunção grave, há o risco de intoxicação pelo citrato, com queda da calcemia do paciente e piora de acidose metabólica, tanto pelo acúmulo de citrato quando pelo acúmulo de lactato consequente à disfunção orgânica.

Quando o citrato de sódio é utilizado como opção anticoagulante, deve-se reduzir a concentração de sódio e de bicarbonato da solução de reposição ou do dialisato ofe-



■ Figura 3. Anticoagulação regional com citrato. O citrato deve ser infundido pré-capilar, para permitir que o cálcio iônico do dialisador seja quelado, o que impede a ação da cascata de coagulação no sistema. A dose de anticoagulação deve ser avaliada com a dosagem do cálcio iônico pós-capilar, cujo alvo é valor entre 1,0 e 1,4 mg/dL. Se o cálcio iônico pós-capilar estiver mais alto, há pouca anticoagulação, e a dose de citrato de sódio deve ser aumentada. Da mesma forma, se o cálcio iônico pós-capilar estiver mais baixo, a dose do citrato deve ser reduzida. O cálcio é infundido após o capilar, podendo ser ofertado em outro acesso venoso do paciente. A monitoração da dose de cálcio se faz com o cálcio iônico pré-capilar, que pode ser coletado do sistema de extracorpórea antes da infusão do citrato ou de outro acesso venoso do paciente. O valor desejado de cálcio pré-capilar é o valor do cálcio iônico sérico usual (i. e., entre 4,5-5,2 mg/dL).

recidos, pois o próprio citrato funciona como doador de sódio e como tampão alcalinizante, uma vez que em condições normais ele é metabolizado a bicarbonato pelo figado.

Outras possibilidades menos utilizadas para a anticoagulação dos sistemas extracorpóreos podem ser a heparina de baixo peso molecular ou a anticoagulação regional com heparinas (com bloqueio pós-capilar com
protamina). No caso de contraindicação a qualquer anticoagulação do sistema, é prática usual a lavagem do sistema extracorpóreo com solução cristaloide, como o soro
fisiológico, por exemplo. Apesar de frequente em nosso
meio e praticamente ausente de efeitos colaterais, tal prática ainda não se comprovou benéfica em relação à ausência de lavagem quanto à redução da coagulação dos
sistemas extracorpóreos⁵.

Dose prescrita

O coeficiente sieving representa a taxa de concentração de determinada substância no ultrafiltrado em relação à sua concentração no plasma. Um coeficiente sieving de 1 indica que a membrana é totalmente permeável ao soluto, com passagem plena pelo filtro (como acontece com o sódio e o potássio). Já um coeficiente sieving de zero indica que o soluto não é capaz de passar pela membrana, como ocorre com a albumina. O tempo de uso do filtro e a ligação de proteínas e moléculas adsorvidas são fatores que podem influenciar o coeficiente sieving, com menor filtração e consequentemente menor dose de terapia, conforme o tempo de uso do capilar. Existem estudos que demonstram que pode haver cerca de 25% de redução de dose ofertada em relação àquela prescrita como consequência do desgaste do capilar e redução do coeficiente sieving⁶.

Quando se prescreve uma terapia renal substitutiva contínua, a dose deve ser medida pela eficiência na remoção de solutos, pela intensidade de sua remoção e pela frequência do tratamento. Dessa forma, a dose vai depender principalmente dos fluxos de dialisato e de reposição, do coeficiente sieving, e do tempo de procedimento total da terapia. Dessa forma, comumente utilizamos o fluxo de efluente como medida de dose de tratamento renal substitutivo, pois ele engloba a soma das depurações difusivas e convectivas (fluxo de dialisato, fluxo de reposição e taxa de ultrafiltração) dos métodos. A dose das terapias contínuas é comumente dada em mL de efluente/kg de peso ideal do paciente/hora de tratamento.

Estudos que compararam diferentes doses em procedimentos contínuos, seja em hemofiltração ou hemodiafiltração contínuas, demonstraram que um mínimo de 20 mL/kg de peso ideal/hora deve ser fornecido aos pacientes. Para tanto, em geral prescreve-se dose mais elevada, de 25 a 30 mL/kg/hora, para garantir que a dose mínima será alcançada. Isso porque diversos motivos podem levar a dose ofertada a ser menor que a dose prescrita, na prática.

O primeiro motivo pode ser a redução no coeficiente sieving, como já mencionado previamente. Além disso, a depuração por meio do dialisador é afetada pelo fluxo de sangue e de dialisato, pela qualidade e recirculação do acesso vascular e pelas características da membrana. Em decorrência dos frequentes episódios de hipotensão e problemas com o acesso vascular, o fluxo de sangue em hemodiálise nos pacientes com IRA ou mesmo nos pacientes com doença renal crônica internados em UTI é, na grande maioria, menor do que nos pacientes crônicos estáveis. A performance do dialisador e a eficiência da diálise são também influenciadas pela anticoagulação, muitas vezes reduzida ou não utilizada nos pacientes em UTI por conta das coagulopatias e à presença de sangramentos. A recirculação por meio do cateter de diálise também é um problema: os cateteres temporários podem apresentar recirculação de até 26%, prejudicando a eficiência da diálise. O tempo de hemodiálise nesses pacientes também é frequentemente reduzido por interrupção precoce por conta da coagulação do dialisador, episódios de hipotensão ou necessidade de realização de procedimentos diagnósticos ou terapêuticos.

O fluxo de sangue também pode ser fator importante como interferente na dose de tratamento. Em métodos difusivos, quando a relação entre fluxo de dialisato e fluxo de sangue (FD/FS) é maior do que 0,3, pode-se estimar que o dialisato não está completamente saturado por solutos provenientes do sangue. Dessa forma, se ofertamos 3.600 mL/h de dialisato (60 mL/min), com fluxo de sangue de apenas 150 mL/min, a relação de 0,4 nos mostra que há excesso de dialisato. Dessa forma, para aproveitarmos melhor a solução prescrita, o aumento do fluxo de sangue deve ser considerado. O fluxo de sangue deve ser corrigido pelo valor do hematócrito do paciente (veja a seguir maiores informações), o que reduz ainda mais a dose efetiva se não consideramos esse aspecto ao prescrever a terapia. Além disso, quando se faz uso da hemofiltração, a taxa de dessaturação (comentada a seguir) pode ser fator que leva à redução ainda maior de dose quando o fluido de reposição é fornecido em situação pré-capilar.

Por todas essas razões, a dose de terapia renal substitutiva efetivamente oferecida deve ser sempre avaliada em pacientes submetidos a terapia renal substitutiva a fim de ajustar a prescrição.

Hemofiltração (particularidades da técnica)

Correção do fluxo de sangue pelo hematócrito

Os solutos que são removidos do sangue do paciente que é submetido à terapia renal substitutiva encontram-se diluídos na fração de plasma. Dessa forma, se o hematócrito do doente for elevado, a fração de plasma que passará pelo sistema será mais baixa, fazendo que o aproveitamento da terapia seja um pouco menor. Assim, para cálculos de doses, quando consideramos o fluxo de sangue, devemos nos atentar para corrigi-lo pelo hematócrito do doente, a fim de que seja considerado apenas o componente de fluxo de plasma. Desse modo, aplicamos a seguinte fórmula para correção adequada:

FS corrigido (ou fluxo de plasma) = $(1 - Ht) \times FS$

Em que:

FS: fluxo de sangue (em mL/min)

Ht: hematócrito (em %)

Assim, se há a prescrição de fluxo de sangue de 150 mL/min em determinada terapia, mas o hematócrito do paciente é de 33%, o fluxo de sangue corrigido que deve ser considerado será de cerca de 100 mL/min (67% de 150 mL/min).

Taxa de dessaturação (para hemofiltração com reposição pré-capilar)

Quando a hemofiltração é realizada com o fluido de reposição instalado na posição pré-capilar, há diluição do sangue que está entrando no capilar, reduzindo a eficiência da remoção de solutos. Dessa forma, é adequado fazer a correção da dose oferecida de acordo com taxa de dessaturação, que é a porcentagem da eficiência perdida por conta da diluição do sangue que chega ao capilar. A taxa de dessaturação é dada pela seguinte fórmula:

$$\frac{FR}{(FP + FR)}$$

Em que:

FR: fluxo de reposição (em mL/min)

FP: fluxo de plasma (em mL/min)

Assim, no caso previamente sugerido, em que o fluxo de sangue prescrito seria de 150 mL/min, com hematócrito de 33%, se o fluxo de reposição prescrito for de
1.800 mL/h (equivalente a 30 mL/min), teremos uma taxa
de dessaturação de cerca de 23% (30/100 + 30). Dessa
forma, o aproveitamento da dose prescrita será de apenas 77% (100% – taxa de dessaturação). Concluímos que,
apesar de prescritos 1.800 mL/min de fluxo de reposição,
quando descontados os componentes de hematócrito de
dessaturação, a dose ofertada ao paciente será de apenas
1.386 mL/min (77% de 1.800 mL/min).

Fração de filtração (para hemofiltração com reposição pós-capilar)

Quando fazemos a reposição pós-capilar, não precisamos nos preocupar com a redução da dose gerada por uma possível dessaturação do sangue que entra no sistema. Dessa forma, a reposição pós-capilar tem a vantagem de permitir maior eficiência na remoção de solutos em comparação à reposição pré-capilar. Entretanto, quando o fluido de reposição é aplicado apenas no pós-capilar, há maior chance de coagulação do filtro, seja porque o sangue não foi previamente diluído, seja porque há remoção de fluidos na passagem pelo capilar sem alteração na quantidade de células do sangue, o que faz com que a concentração de hemácias, leucócitos e plaquetas fique mais alta conforme o sangue chega ao final do capilar. Assim, a reposição pós-capilar está associada a maior taxa de coagulação do sistema que a reposição pré-capilar.

A fração de filtração é o percentual de fluidos removidos do sangue ao passar pelo capilar. Quanto maior a fração de filtração, maior a hemoconcentração ao final do filtro, aumentando o risco de coagulação do sistema, principalmente se frações maiores de 20% são encontradas. A fração de filtração é dada pela seguinte fórmula:

$$\frac{UF}{(1-Ht)\times FS}$$

Em que:

UF: fluxo de convecção (taxa de depuração convectiva total, incluindo o fluxo de reposição e a taxa de ultrafiltração) (em mL/min)

FS: fluxo de sangue (em mL/min)

Ht: hematócrito (em %)

Situações particulares em que a remoção de solutos pode ser indicada (intoxicações)

Diversas são as drogas e toxinas que podem ser removidas por meio de terapia renal substitutiva. Entre elas, as mais comumente encontradas são metanol, isopropanol, etilenoglicol, lítio, salicilatos e ácido valproico (lembrando que a diálise é capaz de remover apenas o componente da droga que não estiver ligado a proteínas, por isso é eficaz apenas em níveis realmente elevados da medicação). Na maioria dos casos de intoxicação não vai haver a necessidade de hemodiálise para remoção da droga, apenas em casos de maior gravidade. Algumas intoxicações exógenas muito comuns não podem ser tratadas com terapia renal substitutiva, por não haver eficácia desse tratamento em sua remoção. É o caso do paracetamol, dos antidepressivos tricíclicos e dos barbitúricos, por exemplo.

As terapias contínuas podem ser a escolha em casos de instabilidade hemodinâmica associada, ou quando as substâncias a serem removidas têm alta ligação proteica, longos períodos de meia-vida ou grande volume de distribuição.

Componentes da prescrição de terapias renais substitutivas contínuas

A prescrição de uma CRRT deve conter os seguintes itens:

- Solução eletrolítica balanceada, que será utilizada como solução de reposição ou como dialisato (em geral não se misturam cálcio e bicarbonato na mesma solução).
- Reposição de cálcio, como componente à parte do dialisato/reposição.
 - Temperatura da solução eletrolítica.
 - Fluxo de dialisato e/ou de reposição.
 - Fluxo de sangue.
 - Taxa de ultrafiltração.
- Anticoagulação (escolha da droga e dose) e forma de monitoração da anticoagulação.
 - Monitoração eletrolítica e clínica.

A seguir, alguns exemplos de itens que devem ser incluídos na prescrição:

- Solução eletrolítica (solução de reposição ou dialisato). A solução eletrolítica prescrita em geral deve fornecer sódio, potássio, cloro, magnésio, bicarbonato e fósforo, geralmente em concentrações finais fisiológicas. Em casos de acidose importante, a concentração de bicarbonato pode ser suprafisiológica, na tentativa de alcalinizar o sangue com maior eficácia. Além disso, em situações de hipercalemia, hipernatremia ou hiperfosfatemia, as concentrações desses eletrólitos podem ser ajustadas.
- Reposição de cálcio. Em geral, oferta-se cerca de 1,7 mmol de cálcio (cerca de 68 mg) para cada litro de efluente gerado.
- Temperatura da solução eletrolítica: pode ser adequada à situação do paciente, podendo ser reduzida em

situações de neuroproteção, ou para melhorar a condição hemodinâmica do paciente (temperaturas baixas, como 35°C, podem conferir vasoconstrição e maior estabilidade pressórica).

- Fluxo de dialisato e/ou de reposição: com base no exposto previamente, prescreve-se 25 a 30 mL/kg de peso ideal/hora. Essa dose pode ser dividida em solução de reposição e dialisato em casos de CVVHDF e solução de reposição pré e pós-capilar em casos de CVVH.
- Fluxo de sangue: depende das condições do acesso vascular, mas em geral utilizam-se fluxos que variam entre 150 mL/min e 250 mL/min. Deve-se evitar que a relação fluxo de dialisato/fluxo de sangue (FD/FS) seja maior que 0,3 em CVVHD.
- Taxa de ultrafiltração: depende da necessidade e das condições hemodinâmicas de cada paciente. Em geral, velocidades utilizadas de ultrafiltração são 50 mL/h, 100 mL/h ou 150 mL/h, por exemplo.
- Anticoagulação e forma de monitoração da anticoagulação: quando utilizado citrato de sódio devemos prescrever dose de 3 a 5 mmol de citrato por litro de sangue tratado, sabendo-se que o citrato trissódico 4% contém 0,136 mmol/mL de citrato e que o citrato de sódio do tipo ACD 2,2% contém 0,113 mmol/mL de citrato. Quando utilizado o citrato, as concentrações de sódio e bicarbonato da solução eletrolítica devem ser de 5 a 20 mEq/L menores, a depender da concentração do citrato utilizado. No caso da escolha pela heparina, costuma-se fornecer anticoagulação sistêmica padrão para TTPA-r entre 1,5 a 2,5 vezes o valor normal. Se utilizado o citrato, a monitoração da anticoagulação deve ser feita com coleta de cálcio iônico pós-capilar a cada 6 a 12 horas, e se utilizada a heparina a monitoração deve ser feita com coleta de TTPA no mesmo período.

Monitoração eletrolítica e clínica: deve ser feita coleta de checagem de Na, Mg, K, P, Cai pré-capilar e gasometria venosa, com reavaliação da prescrição, a cada 6 a 12 horas. Da mesma forma, o balanço hídrico e a condição hemodinâmica do paciente devem ser reavaliados com frequência ao longo do procedimento.

Considerações finais

Em situações de perda de função renal, o equilíbrio volêmico e metabólico muitas vezes só pode ser atingido com o uso de terapias de substituição renal, capazes de remover solutos e volume, e de promover alcalinização

do sangue. As terapias difusivas ou convectivas são praticamente equivalentes na maioria dos casos, e, se há necessidade de remoção de solutos de peso molecular > 500 Da, as terapias convectivas (hemofiltração ou hemodia-filtração) devem ser a preferência. A escolha entre métodos contínuos ou intermitentes deve ser feita com base em características do paciente, com preferência pelas terapias contínuas em situações de hipercatabolismo, instabilidade hemodinâmica importante, necessidade de grande perda volêmica ou situações de risco para hipertensão intracraniana, como na lesão cerebral aguda ou lesão hepática fulminante.

As soluções de reposição e dialisato devem ter conteúdo eletrolítico fisiológico, podendo mudar de acordo com as necessidades de cada paciente. A anticoagulação deve ser escolhida de acordo com as características de cada paciente, considerando-se que o citrato de sódio não deve ser utilizado em situações de insuficiência hepática e que a heparina não deve ser utilizada em diáteses hemorrágicas.

Em terapias contínuas, a dose de efluente prescrita deve ser entre 25 e 30 mL/kg de peso ideal/hora, para que se atinjam ao menos 20 mL/kg de peso ideal/hora, e a reavaliação da dose e do paciente deve ser feita de forma constante. A monitoração eletrolítica e clínica deve ser feita a cada 6 a 12 horas, e o ajuste da prescrição deve seguir a monitoração. A terapia é contínua, portanto os cuidados acerca do procedimento também devem ser.

Referências bibliográficas

- Tolwani A. Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury. N Engl J Med. Dec 2012;367(26):2505-14. ISSN 1533-4406. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23268665.
- Brunet S, Leblanc M, Geadah D, Parent D, Courteau S, Cardinal J. Diffusive and convective solute clearances during continuous renal replacement therapy at various dialysate and ultrafiltration flow rates. Am J Kidney Dis. 1999;34(3):486-92. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10469859>.
- Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, Eichelberger M, Huynh-Do U, Marti HP, Mohaupt MG, et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2005;20(8):1630-7. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15886217>.
- Friedrich JO, Wald R, Bugshaw SM, Burns KE, Adhikari NK. Hemofiltration compared to hemodialysis for acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2012;16(4):R146. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/22867021.
- Panphanpho S, Naowapanich S, Ratanarat R. Use of saline flush to prevent filter clotting in continuous renal replacement therapy without anticoagulant. J Med Assoc Thai. 2011;94(Suppl. 1):S105-10. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21721435.
- Claure-Del Granado R, Macedo E, Chertow GM, Soroko S, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Effluent volume in continuous renal replacement therapy overestimates the delivered dose of dialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(3):467-75. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115626.

Elerson Carlos Costalonga Verônica Torres Costa e Silva

SUMÁRIO

Introdução, 722

Injúria renal aguda no paciente oncológico, 722

Etiologia, 723

Doença renal crônica e câncer, 727

Associação entre doença renal crônica e risco de câncer, 727 Uso de quimioterápicos em pacientes com doença renal crônica, 727

Prognóstico, 728

Lesão renal após nefrectomia em pacientes com câncer renal, 728 Complicações renais nas neoplasias hematológicas, 729

Doença renal no transplante de células hematopoéticas, 729 Infiltração linfomatosa do parênquima renal, 729

Nefropatia por cilindros (rim do mieloma), 729

Glomerulopatia paraneoplásica, 729

Glomerulonefrite membranosa, 730

Doença de lesões mínimas, 730

Nefropatia da IgA, 730

Glomerulonefrite membranoproliferativa, 730

Glomerulonefrite rapidamente progressiva, 730

Manejo da glomerulopatia paraneoplásica, 730

Transplante renal e câncer, 730

Considerações finais, 731

Referências bibliográficas, 731

Introdução

Avanços contínuos no tratamento do câncer têm proporcionado melhor evolução e sobrevida para pacientes com diversos tipos de neoplasias malignas. Não surpreendentemente, a população oncológica tem envelhecido. Esses pacientes estão recebendo diagnóstico e tratamento em uma situação em que as comorbidades se somam, incluindo as doenças renais. Além disso, muitos dos quimioterápicos utilizados estão associados a complicações renais. Embora os pacientes com câncer estejam sobrevivendo mais tempo, eles podem sofrer complicações renais que podem tanto limitar a terapia de curto prazo quanto levar a sequelas crônicas como a doença renal crônica (DRC). Existe uma intersecção, por conseguinte, entre nefrologia e oncologia que inclui ambos os eventos agudos (como a síndrome de lise tumoral, injúria renal aguda e distúrbios eletrolíticos) e questões de longo prazo (como desenvolvimento da DRC).

Injúria renal aguda no paciente oncológico

Os pacientes com câncer constituem um grupo de risco para o desenvolvimento de injúria renal aguda (IRA) em consequência de diversos insultos: ação direta do tumor (uropatia obstrutiva e infiltração renal neoplásica); intervenções terapêuticas, como cirurgias e procedimentos invasivos; administração de drogas nefrotóxicas (quimioterápicos, anti-inflamatórios não hormonais, antibióticos); complicações como quadros de desidratação e hipovolemia (vômitos, diarreia, sangramento, débito elevado por sondas e estomias); lise tumoral e hipercalcemia, além de sepse e outras intercorrências infecciosas associadas à imunossupressão (Quadro 1). Ademais, os pacientes com câncer apresentam idade mais avançada, com menor reserva funcional renal, e maior prevalência de comorbidades (diabete, hipertensão, insuficiência cardíaca, doença hepática), importantes fatores de risco para IRA. Christiansen CF et al.1 acompanharam prospectivamente um grupo de 37.267 pacientes com câncer na Dinamarca, demonstrando que o risco de desenvolver um episódio de IRA foi de 17,5% no período de 1 ano após o diagnóstico e de 27% em 5 anos. A ocorrência de IRA tem impacto negativo no prognóstico do paciente oncológico, aumentando o risco de toxicidade sistêmica dos quimioterápicos com excreção renal, levando a atraso e/ou suspensão temporária e muitas vezes definitiva do tratamento oncológico.

IRA ocorre mais frequentemente nos pacientes críticos com câncer em relação aos sem câncer com gravidade semelhante, sendo observada entre 12 e 49% dos pacientes com câncer internados em unidade de terapia intensiva (UTI). Cerca de 9 a 32% desses pacientes necessitam de terapia de substituição renal (TSR). Sepse é a principal causa de IRA nesse contexto, ocorrendo mais comumente em associação à disfunção de múltiplos órgãos e sistemas².

Quadro 1. Causas de injúria renal aguda no paciente com câncer

Pré-renal

Depleção do intravascular: diarreia, náusea, vômitos, débito elevado por sondas e estomias, sangramento Hipercalcemia

Pós-operatório de grandes cirurgias

Rena

Nefrotoxicidade por drogas:

Microangiopatia trombótica: drogas antiangiogênicas (bevacizumabe, inibidores de tirosina quinase), mitomicina, gemcitabina, cisplatina, interferona

Necrose tubular aguda: platinas, ifosfamida, imatinibe, zolendronato Nefrite intersticial aguda: sunitinibe, sorafenibe

Tubulopatia: síndrome de Fanconi: cisplatina, ifosfamida, imatinibe; nefropatia perdedora de sai: cisplatina; depleção de magnésio: cisplatina, cetuximabe; diabete insípido nefrogênico: cisplatina,

ifosfamida; SSIADH: ciclofosfamida, vincristina

Nefropatia por cristal; metotrexato

Toxicidade glomerular (DLM, GESF): pamidronato, interferona

Síndrome de lise tumoral

Nefropatia por cilindro

Sepse

Outras lesões glomerulares: rim do mieloma (doença por depósito de imunoglobulina), amiloidose

Infiltração parenquimatosa tumoral

Pós-renal

Obstrução

Fibrose de retroperitôneo

DLM = doença por lesões mínimas; GESF = glomeruloesclerose focal e segmentar; SSIADH = síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético.

Etiologia

Quimioterápicos

Cisplatina

A cisplatina (CDDP) é um dos quimioterápicos mais utilizados e está frequentemente relacionada à nefrotoxicidade. Cerca de 90% da droga é excretada pelo rim. O mecanismo de nefrotoxicidade envolve diversas vias: lesão tubular direta (sobretudo no segmento S3 do túbulo proximal, seguida de lesão nos túbulos distal e coletor), indução de estresse oxidativo, liberação de citocinas inflamatórias e indução de apoptose³.

O efeito renal adverso de maior relevância clínica é a injúria renal aguda (IRA), acometendo cerca de 20 a 30% dos pacientes. O quadro habitual de IRA induzida por CDDP é o padrão não oligúrico, com pico de elevação da creatinina (Cr) entre 5 a 7 dias e recuperação entre 2 e 4 semanas após a exposição à droga. Os principais fatores de risco para nefrotoxicidade são a dose recebida (em cada ciclo), a dose cumulativa (acima de 400 mg/m²) e frequência da administração. Outros fatores associados a maior toxicidade renal são doença renal crônica (DRC) preexistente, uso concomitante de outros agentes nefrotóxicos, velocidade de infusão abaixo de 60 minutos, pacientes idosos e hipoalbuminemia³.

Hipomagnesemia é o efeito nefrotóxico mais comum da CDDP, ocorrendo mesmo na ausência de IRA, sobretudo após administrações repetidas (30 a 50% após o primeiro ciclo e quase 100% após o sexto ciclo). Outras lesões tubulares podem ser observadas, como síndrome de Fanconi, acidose tubular distal, síndrome renal perdedora de sal, diabete insípido nefrogênico e proteinúria transitória (< 1 g/dia). Ressalta-se que as lesões tubulares podem persistir por meses (4 a 6 em média) e até anos após a suspensão da quimioterapia.

Na maioria dos estudos clínicos, a elevação no nível de creatinina sérica (SCr) é o parâmetro utilizado para fazer o diagnóstico de IRA induzida por CDDP. Diversas definições de IRA foram utilizadas, mas, tendo em vista as limitações da creatinina como biomarcador (influência da idade, gênero, peso, ingestão proteica, processos inflamatórios e hidratação, elevação tardia), biomarcadores mais sensíveis e precoces têm sido avaliados. Estudo recente incluindo 46 pacientes portadores de tumores sólidos demonstrou que o NGAL (lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos humanos) urinário foi preditor de IRA no segundo dia após a exposição à CDDP, antecedendo a elevação da SCr em cerca de 4,5 dias⁴.

A incidência de nefrotoxicidade por DDP foi reduzida significativamente depois que medidas profiláticas e recomendações para o manejo clínico foram sistematicamente instituídas. As medidas abaixo são sugeridas⁵:

- Avaliar a função renal antes de cada administração de CDDP por meio da estimativa do ritmo de filtração glomerular (RFG), por meio das fórmulas MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) ou EPI-CKD (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) e corrigir a dose de acordo com o RFG.
- Realizar expansão volêmica: é a medida profilática mais efetiva, cujo intuito é o de promover diurese de 3 a 4 L/dia. Orientar os pacientes a aumentar a ingesta hídrica nos dias antes e depois da infusão. Não existe um único regime comprovadamente superior, e o mais comum é realizar uma diluição da droga com volumes significativos associados a uma hidratação pré-platina, geralmente com SF 0,9%. O volume de hidratação total varia entre 1 e 3L, com tendência a utilizar volumes maiores e infusão mais lenta com doses mais elevadas de CDDP (SF 0,9% 4.000 mL em 4h para doses de DDP acima de 80 mg/m² e SF 0,9% 1.000 mL em 1h para doses de 40 a 60 mg/m²). Alguns protocolos incluem potássio e magnésio no soro de hidratação.
- Diuréticos: apesar de o manitol ter sido utilizado durante mais de 30 anos como medida de profilaxia para a nefrotoxicidade por CDDP, estudos recentes e revisões sistemáticas não mostraram benefício em sua utilização, com possibilidade de agravar a lesão renal. No entanto, por conta do seu uso histórico, diversos serviços mantiveram seu uso. Sugerimos reservar o uso de diuréticos aos pacientes com má tolerância a volume.
- Realizar dosagem da SCr no quinto dia após exposição à droga nos pacientes com risco de desenvolver nefrotoxicidade, como os portadores de DRC, idosos, pacientes

com ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) > 2; pacientes com índice de massa corporal (IMC) < 20; pacientes com nefrotoxicidade detectada no ciclo anterior e pacientes em uso de outras drogas potencialmente nefrotóxicas.

- Monitorar o nível sérico de magnésio nos ciclos subsequentes. Considerar precocemente a reposição oral contínua de magnésio no período interciclo, após a documentação de hipomagnesemia.
- Realizar abordagem profilática individualizada de acordo com o perfil do paciente. Em pacientes de maior risco ou com nefrotoxicidade nos primeiros ciclos, deve-se considerar fracionar a dose, infusão mais lenta, hidratação mais agressiva e administração da droga em regime de internação hospitalar nos ciclos subsequentes.

Metrotexato

O metotrexato (MTX) é um agente antimetabólico e antifolato, inibidor da síntese de purinas. Os efeitos colaterais do MTX são mais comumente observados durante os protocolos que utilizam altas doses (acima de 1.000 mg/m²). Quando utilizado em doses altas, a incidência de nefrotoxicidade por MTX situa-se em torno de 1,5 a 3%, com mortalidade relacionada de 4 a 5%. O mecanismo de lesão renal do MTX se dá principalmente por precipitação nos túbulos renais, fortemente favorecido na vigência de pH baixo. A nefrotoxicidade do MTX está diretamente relacionada ao nível sérico da droga, considerado de risco se maior que 5 a 10 mcM/L 24 horas após a administração ou maior que 1,0 mcM/L 48 horas após a administração da droga. Depois de 72 horas, o nível sérico deve estar abaixo de 0,10 mcM/L. Cerca de 90% do MTX é eliminado pelos rins, e a ocorrência de IRA agrava a sua toxicidade sistêmica, dificultando também o resgate com ácido folínico6.

A fim de evitar a nefrotoxicidade aguda por MTX, um protocolo de profilaxia deve ser utilizado, incluindo hidratação agressiva (cerca de 3L em 24 horas), alcalinização urinária (100 mEq de bicarbonato de sódio e doses adicionais com objetivo de manter pH urinário > 7) e resgate com ácido folínico (50 mg/m² nas primeiras 24 a 36h e a seguir 30 mg/m² de 6/6h por 12 doses adicionais por via endovenosa ou até nível sérico do MTX < 0,10 mcM/L). A realização de hemodiálise de alto fluxo têm sido descrita como alternativa na abordagem dos pacientes com nefrotoxicidade grave por MTX, particularmente na presença de outras toxicidades graves e nível sérico persistentemente elevado (acima de 10 mcM/L), levando a quedas de até 90% no nível sérico da droga⁶.

Gencitabina

A gencitabina é um antimetabólito análogo da piramidina utilizado para tratamento de câncer de pâncreas, bexiga e pulmão. Embora mielossupressão seja o principal evento adverso limitante da dose, toxicidade renal tem sido descrita, manifestando-se na forma de microangiopatia trombótica (MAT). A incidência de MAT relacionada à gencitabina é muito baixa. Dados do fabricante estimam uma incidência de 0,015% (0,008-0,078%). No entanto, dados mais recentes apontam para maior incidência em estudos unicêntricos, talvez por um maior reconhecimento da complicação. Apesar de variável nos diferentes estudos, parece haver relação com tempo de quimioterapia (6-10 meses) e dose cumulativa (em torno de 20.000g\m²)⁷.

Normalmente, manifesta-se de forma subaguda com sinais de hemólise microangiopática, hipertensão, elevação da creatinina sérica e sedimento urinário com proteinúria e hematúria discretas. Dos pacientes com insuficiência renal, cerca de 25% evoluem para dependência de diálise. Taxas de mortalidade de 40 a 90% têm sido descritas, em grande parte relacionadas a doença neoplásica avançada. Apesar de rara, trata-se de uma complicação grave, sendo recomendada monitoramento para sinais de hemólise e disfunção renal a cada reavaliação clínica e até 3 meses após o término do tratamento. Diante da suspeita clínica, a droga deve ser suspensa, e medidas de suporte devem ser instituídas. Alguns autores sugerem papel benéfico de plasmaférese e imunoadsorção em casos mais graves. Em poucos doentes, a droga foi reintroduzida sem recorrência dos sintomas7.

Ifosfamida

Ifosfamida é um agente alquilante utilizado para tratamento de sarcomas e neoplasias hematólogicas. Alterações subclínicas da função tubular são detectadas em 90% dos pacientes, enquanto 30% apresentam graus variados de redução da filtração glomerular e distúrbios tubulares. Das tubulopatias, a síndrome de Fanconi é a mais comum. Diabete insípido nefrogênico e acidose tubular distal também tem sido descritas⁸. A nefrotoxicidade é geralmente reversível, porém alguns pacientes permanecem com disfunção renal, mesmo após o término do tratamento. Dose total de ifosfamida > 100 mg/m² é o principal fator de risco para ocorrência de alterações da função renal⁸.

Inibidores do VEGF (antiangiogênicos)

Drogas que inibem a ação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) têm mostrado eficácia clínica no tratamento de carcinoma metastático de pulmão, cólon, mama e rim. Esses agentes inibem VEGF por meio da ligação e do bloqueio do receptor VEGF (anticorpo monoclonal — bevacizumabe) ou por inibição da sinalização intracelular do receptor de tirosina quinase (sunitinibe e sorafenibe). Essas medicações são geralmente bem toleradas, porém hipertensão e proteinúria assintomática são efeitos colaterais dose-dependentes que muitas vezes ocorrem de modo simultâneo. Eventos adversos renais graves são incomuns, porém foram descritos para os diversos agentes, sugerindo um efeito de classe⁹.

A patogênese da proteinúria associada a inibidores do VEGF é multifatorial e envolve pertubação do eixo de sinalização podócito-endotélio mediado pelo VEGF. A inibição do VEGF leva a uma redução da produção de nefrina, que é fundamental para manter a integridade da barreira de filtração glomerular. A incidência de proteinúria associada ao uso de bevacizumabe varia de 21% em pacientes com câncer de pulmão até 63% naqueles com carcinoma de células renais. Em geral, as alterações são leves e assintomáticas, mas proteinúria nefrótica tem sido descrita em até 6,5% de indivíduos com carcinoma de células renais9. Os achados patológicos renais incluem frequentemente casos de microangiopatia trombótica (MAT). Existe uma discrepância entre esse achado histológico e paucidade de sinais clínicos e laboratoriais que normalmente o acompanha, uma vez que esses pacientes muitas vezes exibem HAS de fácil controle com alterações leves do sedimento urinário e não se apresentam com anemia hemolítica microangiopática. A MAT é, portanto, provavelmente subdiagnosticada, e o seu diagnóstico pode requerer um baixo limiar para indicação de biópsia renal¹⁰.

Todos os pacientes antes do início de uma droga anti-VEGF devem ser avaliados para presença de doença renal subjacente com análise quantitativa de proteína na urina, pressão arterial e estimativa da taxa de filtração glomerular. Durante a terapia, os pacientes devem ser avaliados para presença de proteinúria. Na presença de proteinúria > 1 g/dia, sobretudo se associada a disfunção renal, hematúria, uso concomitante de pamidronato, presença de diabete melito e/ou ausência de HAS, os pacientes devem ser encaminhados ao nefrologista para diagnóstico diferencial e avaliação da necessidade de biópsia renal⁹.

Interromper tais tratamentos sempre estará sujeito à análise da relação benefício/risco. No entanto, existe tendência na literatura de se indicar a suspensão ao menos temporária da quimioterapia diante de uma microangiopatia trombótica e/ou síndrome nefrótica9. Habitualmente, as alterações se resolvem em um período de semanas a meses após a suspensão da medicação.

Síndrome de lise tumoral

A síndrome de lise tumoral é caracterizada por um conjunto de alterações metabólicas causadas pela liberação maciça e abrupta de componentes do intracelular na corrente sanguínea após a lise de células tumorais. Quando as células são lisadas, ocorre liberação de potássio, fósforo e ácidos nucleicos; os ácidos nucleicos são metabolizados em xantina, hipoxantina e ácido úrico, pouco solúveis no pH urinário habitual. O ácido úrico, além de formar cristais intrarrenais na presença de pH urinário baixo, desencadeia lesão por vasoconstrição e redução do fluxo sanguíneo, aumento da pressão intratubular, bem como inflamação por produção de interleucinas e radicais livres. A cristalização ocorre no túbulo distal, no qual o ácido úrico é secretado após ser reabsorvido no túbulo proximal. A ausência de cristais de ácido úrico na urina não exclui nefropatia pelo ácido úrico. Nesse caso, a relação ácido úrico/creatinina urinária acima de 1 sugere nefropatia por ácido úrico, enquanto uma relação abaixo de 0,65 sugere outra etiologia11.

Cânceres com alto potencial de lise são os linfomas de alto grau (especialmente o linfoma de Burkitt), as leucemias linfocíticas e linfoblásticas agudas (acima de 100 mil células/mcL) e leucemia mieloide aguda. Grandes massas tumorais e com alto grau de proliferação ou sensíveis ao tratamento quimioterápico apresentam maior risco. Características do paciente que conferem risco aumentado para essa síndrome são doença renal crônica, sexo masculino, desidratação e hipotensão¹¹.

A síndrome de lise tumoral laboratorial requer a presença de ao menos duas das seguintes características por um período de 3 dias antes e até 7 dias após o início da quimioterapia: hiperuricemia, hipercalemia, hipocalcemia e hiperfosfatemia por mais de 24 horas. A síndrome clínica ocorre quando os achados laboratoriais são acompanhados por um ou mais dos seguintes fatores: aumento nos níveis de creatinina sérica/uremia, convulsões, arritmias cardíacas ou morte súbita. A mortalidade de pacientes com lise tumoral é elevada, principalmente na presença de lesão renal aguda. A mortalidade atinge 66% nos pacientes com lesão renal aguda versus 21% nos pacientes com função renal normal. Portanto, o manejo clínico compreende a preservação da função renal, bem como a prevenção de arritmias e de distúrbios neuromusculares¹¹.

Prevenção de lesão renal aguda

Dos pacientes que desenvolvem lise tumoral clínica, 45% apresentam lesão renal aguda, e 25% requerem diálise. A medida mais importante para os pacientes sob maior risco de lise tumoral é a hidratação endovenosa 24 a 48 horas antes da quimioterapia. Isso geralmente é feito pela infusão de 2.500 a 3.000 mL de cristaloide por dia (ou 200 mL/kg/dia). Naqueles pacientes com hipervolemia ou débito urinário reduzido a despeito de hidratação adequada, diuréticos de alça (furosemida) são empregados a fim de promover diurese acima de 4 mL/kg/h) e densidade urinária menor que 1.010. É importante também evitar, nessa fase, insultos nefrotóxicos como anti-inflamatórios e contraste iodado, bem como suspender temporariamente o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou bloqueadores do receptor da aldosterona¹¹.

A alcalinização urinária aumenta a solubilidade do ácido úrico, mas não influi na solubilidade de xantina e hipoxantina, além de reduzir a solubilidade dos cristais de fosfato de cálcio e aumentar a ligação do cálcio à albumina, piorando a hipocalcemia. Visto que é mais dificil corrigir a hiperfosfatemia que a hiperuricemia, a alcalinização urinária deve ser evitada nos pacientes com lise tumoral, em especial quando a rasburicase está disponível. A alcalinização está contraindicada na presença de hiperfosfatemia; a ausência de débito urinário adequado é ineficaz¹¹.

O alopurinol é um inibidor competitivo da xantina oxidase, bloqueando a conversão das purinas em ácido úrico. O alopurinol não tem efeito no ácido úrico já produzido; portanto, os níveis de ácido úrico podem levar 3 a 7 dias para cair. Além disso, o tratamento com alopurinol gera acúmulo de xantina e hipoxantina, que são pouco solúveis e podem precipitar nos túbulos renais. O tratamento deve ser iniciado 12 a 24 horas antes do início da quimioterapia. A dosagem empregada depende da função renal e varia entre 100 e 300 mg a cada 8 horas via oral por 3 a 7 dias¹¹. A rasburicase é uma forma recombinante da uratooxidase que metaboliza o ácido úrico em alantoína, que
é dez vezes mais solúvel que o ácido úrico e livremente
excretada pelos rins. Não há acúmulo de dose, a meia-vida é de 16 horas, e o ajuste é desnecessário em pacientes
com doença renal. A rasburicase, apesar do alto custo e
da ausência de benefícios demonstrados em desfechos clínicos importantes, costuma ser recomendada para os pacientes com alto risco para lise tumoral e para aqueles
com SLT clínica. A dose preconizada é 0,2 mg/kg/dia em
30 minutos por 5 dias¹¹.

A indicação de diálise nos pacientes com lise tumoral é semelhante à dos pacientes com outras causas de lesão renal aguda, porém deve-se considerar indicação precoce pelo risco de hipercalemia, sobretudo diante de IRA oligúrica. Os métodos intermitentes são mais eficientes em corrigir as alterações eletrolíticas¹¹.

Injúria renal aguda pós-renal

IRA pós-renal é frequente em pacientes oncológicos. A obstrução do trato urinário pode ocorrer por extensão direta do tumor ou pelas metástases linfonodais do retroperitôneo. De maneira geral, associa-se a estágios avançados da neoplasia, e mesmo nos pacientes em que é realizada a desobstrução das vias urinárias o prognóstico muitas vezes é limitado.

Todos os pacientes com câncer e IRA devem ter causas pós-renais excluídas. A suspeita diagnóstica aumenta naqueles com neoplasia pélvica em progressão e história de anúria. É importante lembrar que casos de obstrução parcial podem cursar com volume urinário normal ou mesmo poliúria. A abordagem inicial inclui sondagem vesical de demora para exclusão de obstrução infravesical e realização de exames de imagem.

O rápido diagnóstico da obstrução do trato urinário é de extrema importância, uma vez que o atraso na terapia pode levar à lesão renal irreversível. A tomografia computadorizada é o exame de escolha, pois permite diagnóstico mais preciso do ponto de obstrução e planejamento da abordagem terapêutica. Na impossibilidade da realização da tomografia, a ultrassonografia também permite o diagnóstico de hidronefrose na grande maioria dos casos. Obstruções agudas e sistema coletor encapsulado por tumor ou fibrose retroperitoneal podem levar a resultados falso-negativos.

Desde que não exista indicação de diálise de urgência, a decisão sobre condutas mais invasivas como hemodiálise ou desobstrução cirúrgica das vias urinárias deve ser tomada após discussão em conjunto, envolvendo urologistas, nefrologistas, oncologistas e equipe de cuidados paliativos. Uma vez optado por conduta ativa, a possibilidade de recuperação da função renal após desobstrução deve ser avaliada. O tempo de obstrução, presença de doença renal crônica subjacente e espessura da cortical renal são os principais parâmetros analisados. Como os estudos publicados não são conclusivos, de forma prática, sugere-se a desobstrução de todos os pacientes com parênquima renal viável (espessura cortical > 1 cm). Vale lembrar que, além de

evitar a persistência em hemodiálise e todas as suas complicações, a recuperação da função renal tem impacto nas decisões do oncologista com relação à quimioterapia.

O sítio da obstrução determinará a conduta. Se a obstrução for distal à bexiga, indica-se a sondagem vesical de demora ou cistostomia suprapúbica quando não for possível a cateterização uretral. Nefrostomia ou cateter duplo J estão indicados nos casos de obstrução urinária alta. O cateter duplo J tende a ser ineficaz em pacientes com doença pélvica extensa. Nos casos em que o tempo de obstrução é curto e o parênquima renal é viável, ocorre pronta resolução da disfunção renal após desobstrução. No pós-operatório, poliúria com distúrbios hidroeletro-líticos, mau funcionamento do duplo J, deslocamento ou obstrução da nefrostomia por coágulos são complicações que devem ser monitoradas.

Injúria renal aguda pós-ressecção transuretral da próstata

A síndrome de ressecção transuretral (RTU) de próstata é uma complicação clínica causada pela absorção sistêmica do fluido de irrigação usado para expandir o campo cirúrgico, sendo caracterizada por hiponatremia (Na < 125 mEq/L) e hipervolemia, com potencial de lesão aos sistemas cardiovascular, renal e nervoso. A síndrome de RTU ocorre em 1 a 8% dos procedimentos, com mortalidade relacionada entre 0,2 e 0,8%. O fator de risco mais importante para a ocorrência da síndrome é a quantidade de fluido absorvido, principalmente se acima de 1.000 mL. Diversos fluidos de irrigação são utilizados na prática clínica, cada qual com propriedades físico-químicas e farmacocinéticas características e com potencial de complicações particulares. Agua destilada foi o primeiro fluido usado, tendo baixo custo, ausência de condutividade elétrica, além de permitir campo visual claro. No entanto, a água destilada é hipo-osmolar, estando associada ao desenvolvimento de hemólise e IRA12.

Síndrome de RTU grave (Na < 120 mEq/L) pode ocorrer raramente, sobretudo quando mais de 3 L de fluido é absorvido. IRA ocorre em mais de 50% desses casos, muitas vezes com necessidade de terapia de substituição renal, e a mortalidade pode chegar a 25%. A lesão renal parece estar associada à presença de hemólise, rabdomiólise, necrose tubular aguda hemodinâmica em consequência da diurese osmótica e hipovolemia, além de edema das células renais de instalação súbita por conta da hipo-osmolaridade¹².

Pacientes com câncer de prostata submetidos a RTU devem ser monitorados no pós-operatório quanto ao desenvolvimento de hiponatremia, rabdomiólise, hemólise e disfunção renal, notadamente se fatores de risco estiverem presentes¹².

Terapia de substituição renal

Darmon M et al.¹³, avaliando um grupo de pacientes com câncer na UTI, observaram que o prognóstico dos pacientes com IRA dialítica e câncer foi semelhante ao dos pacientes com IRA dialítica sem câncer, considerando mortalidade hospitalar (51,1 vs. 42,9%; p: 0,26) e 6 meses após a alta (65,4 versus 63,1; p: 0,24). Esses dados sugerem que os pacientes com câncer e IRA podem se beneficiar do tratamento dialítico.

A escolha do método dialítico (intermitente versus contínuo) nos pacientes oncológicos com IRA não difere das usualmente utilizadas nos pacientes com IRA em geral. Não está claro se características próprias ao paciente oncológico, como presença de metástase, doença em estágio mais avançado ou dados do tratamento oncológico, conferem maior fragilidade e pior tolerância do paciente à TSR. A eficiência da diálise peritoneal não foi bem avaliada nos pacientes oncológicos com IRA, e esse método não é usualmente utilizado, tendo em vista as contraindicações muitas vezes apresentadas ao método nesses pacientes (manipulação abdominal cirúrgica atual ou prévia e tumor abdominal primário ou com extensão para a cavidade abdominal).

Não existem dados da literatura que sugiram a superioridade de um método dialítico sobre outro nos pacientes com câncer nem que avaliem a eficiência e a segurança dos diferentes métodos de anticoagulação. Em nosso serviço, o método inicial de escolha é a anticoagulação regional com citrato, uma vez que cerca de 75% dos pacientes apresentam contraindicação à heparinização sistêmica (plaquetopenia, sangramento, status periprocedimento). O uso do citrato mostrou-se seguro nesses pacientes, com frequência de distúrbios hidro-eletrolíticos semelhante à relatada na literatura. Lavagem com soro fisiológico, seja de modo contínuo ou intermitente, está associada a elevadas taxas de coagulação do filtro, mesmo quando relacionada à hemofiltração pré-filtro.

Doença renal crônica e câncer

Câncer e perda de função renal são duas entidades encontradas simultaneamente com frequência cada vez maior, por conta do envelhecimento da população, do aumento gradual na incidência de DRC, do número crescente de pacientes com câncer em tratamento e/ou acompanhamento em todo o mundo e da influência que cada uma das doenças exerce sobre a outra em termos de incidência.

Associação entre doença renal crônica e risco de câncer

Doença renal dialítica

Pacientes com DRC dialítica apresentam risco aumentado de desenvover câncer em estudos epidemiológicos¹⁴. Nos Estados Unidos, até 30% dos pacientes em diálise apresentam diagnóstico de câncer em algum momento da sua evolução. Vários fatores são apontados como responsáveis por essa associação, como a presença de estresse oxidativo, redução da vigilância imunológica e da capacidade de reparo do DNA, acúmulo de carcinogênicos (triptofano, ácido glutâmico), hiperomocisteinemia, presença de infecções crônicas (hepatite B, hepatite C, H. pylori), além de exposição prévia a drogas (ciclosporina, ciclofosfamida, azatioprina e metotraxato). Os tumores mais comumente observados nos pacientes em diálise são os do trato urinário (rim e bexiga). Destaca-se que diversos pacientes em diálise apresentam doença renal multicística relacionada à TSR, constituindo um importante fator de risco para o desenvolvimento de câncer renal. A sobrevida dos pacientes em diálise com câncer é inferior a dos pacientes sem câncer, estimada em cerca de 12 a 14 meses. Apesar da maior incidência, não existem diretrizes universais de screening para neoplasia nos pacientes em diálise, devendo-se pesar a relação custo-benefício de cada caso.

A presença de câncer impõe a necessidade de abordagem individualizada no tratamento dos pacientes em diálise, como o uso de eritropoetina e ajuste da dose dos quimioterápicos.

Doença renal crônica em tratamento conservador

Os pacientes portadores de DRC em tratamento conservador também apresentam maior incidência de câncer^{15,16}. Em estudo recente, Wong et al.¹⁵ avaliaram prospectivamente um grupo de 3.654 pacientes idosos na Austrália, demonstrando aumento no risco de câncer em homens portadores de DRC ao longo de 10 anos de acompanhamento, evento relacionado sobretudo aos tumores de pulmão e do trato urinário.

Paralelamente, acredita-se que a prevalência de DRC seja elevada nos pacientes oncológicos. No único estudo publicado até o momento, Launay-Vaucher et al., avaliando retrospectivamente 4.684 pacientes com tumor sólido em quinze centros na França (Insuffisance Rénale et Médicaments Anticancereux, estudos IRMA), demonstraram que a prevalência de DRC (RFGe < 60 mL/min) foi de 12% em todo o grupo, atingindo 23% nos pacientes acima de 75 anos¹⁷. Também existe evidência de que os pacientes com câncer apresentam perda expressiva de função renal ao longo do tratamento oncológico. Janus et al. avaliaram retrospectivamente a função renal de 4.945 pacientes com tumor sólido (estudo IRMA-2), demonstrando redução no RFG estimado de 90,8 para 83,7 mL/min/1,73 m² após 2 anos de acompanhamento, com 17,7% dos pacientes atingindo RFG < 60 mL/min/1,73 m².18

Uso de quimioterápicos em pacientes com doença renal crônica

Quimioterápicos são usados em até 70% dos pacientes com câncer. No estudo IRMA, em 80,1% das sessões de quimioterapia realizadas foram utilizadas drogas potencialmente nefrotóxicas, e em 79,9% das vezes foi necessário ajuste de dose para a função renal. Uma determinação precisa do RFG nos pacientes candidatos à quimioterapia previne potencialmente o uso de doses subestimadas, que podem comprometer a efetividade do tratamento oncológico, e, por outro lado, evitam a administração de doses superestimadas, minimizando a toxicidade renal e as toxicidades sistêmicas potencialmente fatais dessas drogas.

Nenhuma das fórmulas que costumam ser utilizadas para estimar o RFG na prática clínica foi extensamente avaliada nos pacientes com câncer, e não está claro se é necessária uma equação específica para a população oncológica. Alguns estudos sugerem o pior desempenho da equação Cockroft-Gault (CG) em relação à fórmula MDRD nesses pacientes, sendo esta última adotada em alguns centros oncológicos de referência e escolhida para ajuste de dose por quimioterápicos pela Sociedade Internacional de Oncologia Geriátrica (SIOG)19. Por ser mais recente, a equação EPI-CKD ainda não foi prospectivamente avaliada nos pacientes com câncer, seja incorporando ou não a cistatina C. Tendo em vista as limitações das equações para estimativa do RFG, a medida da depuração radioisotópica tem sido cada vez mais utilizada nos pacientes com câncer20, principalmente nos candidatos à quimioterapia com drogas de excreção renal. Apesar de não existirem recomendações universalmente estabelecidas, a SIOG sugere a avaliação radioisotópica do RFG em pacientes com câncer nas situações em que as fórmulas apresentam menor acurácia, como os idosos, os pacientes em extremos de peso e os portadores de DRC candidatos a quimioterápicos com excreção renal e potencial nefrotóxico significativo.

A prescrição de quimioterápicos no paciente em diálise em termos de dose e momento de aplicação depende da presença de excreção renal da droga e da dialisância esperada, que é proporcional e diretamente relacionada ao tamanho e à conformação do composto, à taxa de ligação proteica e ao volume de distribuição da droga. No Quadro 2, estão detalhadas as sugestões para prescrição dos principais quimioterápicos utilizados em oncologia para os pacientes em diálise. As recomendações descritas são baseadas em revisões da literatura e, quando não disponível, na opinião de autores com experiência na área^{21,22}.

Prognóstico

Poucos dados foram publicados a respeito da evolução da doença renal crônica bem como sobre fatores de risco para óbito em pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador e câncer. Dados do nosso serviço indicam que fatores de risco tradicionais, como albuminúria > 300 mg/g e taxa de filtração glomerular, também são capazes de predizer o risco de evolução para doença renal terminal nessa população. Além disso, observamos uma taxa de mortalidade próxima de 25% durante um acompanhamento de 1,5 ano. Os principais fatores de risco para óbito foram câncer em atividade, hipoalbuminemia, anemia e RFG < 30 mL/min²³.

Lesão renal após nefrectomia em pacientes com câncer renal

Câncer renal é o quarto tumor urológico mais frequente, com incidência de 58.000 casos novos/ano nos Estados Unidos. Com a utilização disseminada dos métodos de imagem, atualmente, cerca de 70 a 80% dos casos novos constituem-se em tumores de até 4 cm de tamanho, cujo tratamento consiste na ressecção cirúrgica da lesão.

Droga	Ajuste	Tempo de administração	Dose recomendada na HD		
5-Fluoruracila	Não	Após HD	Dose habitual		
Capecitabina	Sim	Após HD	Sem dados		
Carboplatina	Sim	Após HD	Dose = AUC × (25 + 0		
Cisplatina	Sim	Após HD	Redução em 50-75%		
Ciclofosfamida	Sim	Após HD	Redução em 25%		
Docetaxel	Sim	Antes ou depois da HD	Dose habitual		
Doxorrubicina	Não	Após HD	Dose habitual		
Epirrubicina	Não	Após HD	Dose habitual		
Etoposídeo	Sim	Antes ou depois da HD	Redução em 50%		
Gencitabina	Não	6 a 12h antes da HD	Dose habitual		
Ifosfamida	Sim	Após HD	Redução em 25%		
Irinotecano	Sim	Após HD	Dose habitual		
Metotrexato	Sim	Após HD	Redução em 75%		
Oxaliplatina	Sim	Após HD	Redução em cerca de 30%		
Paclitaxel	Não	Antes ou depois da HD	Dose habitual		
Vinorelbina	Sim	Após HD	Redução de 20-30%		

Os pacientes com câncer renal têm idade média acima de 60 anos, apresentando prevalência elevada de comorbidades cardiovasculares, como hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabete melito (DM), que acometem 20 a 60% e 10 a 20% dos pacientes, respectivamente, dependendo da série avaliada. Estima-se que até 60% dos pacientes submetidos a nefrectomia para tratamento de câncer renal apresentem um episódio de IRA no período pós-operatório. Alguns fatores de risco apontados para esse evento são nefrectomia radical, cirurgia aberta, idade avançada, DRC pré-existente e outras comorbidades (HAS, DM). Ademais, até 30% dos pacientes desenvolvem DRC entre 6 meses e 3 anos após a cirurgia, e a ocorrência de IRA no pós-operatório é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de DRC. A nefrectomia parcial tem sido associada a menor risco de evolução para DRC, menor mortalidade geral e relacionada ao câncer quando comparada à nefrectomia radical, sendo assim é recomendada como tratamento de escolha pela Sociedade Americana de Urologia para tratamento de tumores renais de até 4 cm. Até o momento não existem medidas preventivas perioperatórias validadas com o intuito de reduzir o risco de IRA no pós-operatório nem estratégias consolidadas visando evitar o desenvolvimento e a progressão de DRC nesses pacientes24.

Complicações renais nas neoplasias hematológicas

Doença renal no transplante de células hematopoéticas

As manifestações clínicas da doença renal no paciente submetido a transplante de medula óssea são variadas e incluem doença veno-oclusiva, microangiopatia trombótica e glomerulopatia. A doença hepática veno-oclusiva é uma complicação grave que leva à lesão renal aguda. Ocorre como consequência de tratamentos com ciclofosfamida, bussulfano ou por irradiação corporal total. As manifestações clínicas da doença veno-oclusiva são edema e ganho de peso com ascite, hepatomegalia dolorosa e icterícia, geralmente nos primeiros 30 dias após o transplante de medula. Cerca de 50% dos pacientes com doença veno-oclusiva desenvolvem lesão renal aguda. A lesão microangiopática associada ao transplante de medula é similar à púrpura trombocitopênica trombótica ou à síndrome hemolítico-urêmica. A endoteliose é característica típica na biópsia de microangiopatia trombótica, causada por fatores como GVHD, infecções e medicamentos, sobretudo os inibidores de calcineurina. Não há evidência suficiente para se indicar plasmaférese no tratamento da microangiopatia25.

Infiltração linfomatosa do parênquima renal

O envolvimento do parênquima renal por neoplasias linfoplasmocíticas é relativamente frequente, em especial no estágio avançado da doença. A infiltração tumoral muitas vezes é pouco sintomática e não leva habitualmente à disfunção renal. Alguns achados no exame radiológico auxiliam no diagnóstico, como aumento do volume renal e/ou nódulos renais com menor realce pelo contraste quando comparado ao parênquima renal. O tratamento da infiltração tumoral depende do tratamento da neoplasia de base, o que leva à recuperação substancial da função renal na maioria dos casos²⁶.

Nefropatia por cilindros (rim do mieloma)

Disfunção renal é uma complicação comum em pacientes com mieloma múltiplo (MM) e importante fator prognóstico. Das causas específicas, a hipercalemia e a nefropatia por cilindros são as mais comuns. A nefropatia por cilindro é uma forma comum de envolvimento renal nos pacientes com mieloma múltiplo (MM), respondendo por 40 a 60% dos casos, sendo por vezes a forma inicial de apresentação da doença²⁷. Após a filtração glomerular, as cadeias leves se ligam às proteínas de Tamm-Horsfall, formando cilindros intratubulares que precipitam nos túbulos distais, levando a obstrução intratubular e inflamação túbulo-insterticial que culminam com fibrose intersticial e atrofia tubular.

O quadro clínico habitual é o de insuficiência renal aguda ou crônica e proteinúria. O exame de urina I é ha-

bitualmente normal, com sedimento inativo e pesquisa de proteína na fita negativa, uma vez que o método costuma detectar albumina. O diagnóstico da nefropatia por cilindro é habitualmente presuntivo, feito nos pacientes com insuficiência renal e evidência de cadeia leve monoclonal no sangue e na urina. Valores séricos de cadeia leve livre > 500 mg/L são altamente sugestivos do diagnóstico27. A dosagem de albumina urinária por meio da eletroforese de proteína urinária auxilia no diagnóstico, uma vez que pacientes com nefropatia por cilindro têm altos índices de cadeia leve circulante com albumina urinária baixa ou normal (< 25%), ao contrário dos pacientes com glomerulopatia, doença de cadeia monoclonal ou amiloidose AL28. O diagnóstico definitivo é dado pela biópsia renal, reservada para os casos com apresentação atípica ou quando existe suspeita de outras causas de lesão renal.

O tratamento do rim do mieloma consiste no início da quimioterapia (bortezomibe, talidomida, dexametasona) assim que possível, com o intuito de reduzir a produção de cadeias leves. A melhora da função renal está associada a aumento da sobrevida e depende da resposta à quimioterapia. O tratamento eficaz associa-se com a normalização da função renal em 31 a 58% dos pacientes. O bortezomibe tem sido recomendado como droga de escolha para pacientes com disfunção renal²⁷.

A remoção rápida de cadeias leves livres pode ter impacto na recuperação da função renal. Por isso, terapias extracorpóreas que reduzem os níveis circulantes são empregadas de duas formas: plasmaférese e diálise com capilar de alto cut-off. As evidências para o uso dessas terapias são bem limitadas, em especial a plasmaférese. Dois trabalhos randomizados com plasmaférese não demonstraram benefício quanto à mortalidade, dependência de diálise e recuperação renal em 6 meses²⁹. A hemodiálise de alto cut-off é mais eficiente para remover as cadeias leves, mas ainda não há estudos que confirmem sua eficácia. Apesar de resultados iniciais promissores, recomenda-se que essas terapias sejam utilizadas em protocolos de pesquisa, para pacientes com diagnóstico histológico de nefropatia por cilindros e que serão tratados com bortezomibe30.

O prognóstico para os pacientes que permanecem em diálise é ruim, apresentando taxa de mortalidade de 60% no primeiro ano. Pacientes com insuficiência renal crônica dialítica secundária ao rim do mieloma podem ser candidatos ao transplante renal após a realização do transplante de medula óssea bem-sucedido³¹.

Glomerulopatia paraneoplásica

Muitos tumores sólidos e neoplasias hematológicas têm sido associados a diferentes doenças glomerulares. Séries e relatos de casos demonstraram que o tratamento do câncer pode levar à remissão da glomerulopatia neoplásica, e isso estabelece uma relação causal. O mecanismo exato ainda é desconhecido, mas supõe-se que as glomerulonefrites sejam induzidas pela deposição de imunocomplexos formados a partir de antígenos tumorais tanto circulantes como in situ. Apesar de menos de 1% dos pacientes com neoplasia desenvolverem glomerulopatia, o risco relativo de neoplasia é dez vezes maior em pacientes com nefropatia membranosa e seis vezes maior em vasculites ANCA-relacionadas³².

Glomerulonefrite membranosa

Entre as lesões glomerulares descritas em pacientes com tumores sólidos, a mais frequente é a glomerulonefrite membranosa (GnM)1.6. Neoplasia gástrica e pulmonar são as mais frequentemente relatadas. Em um estudo, a prevalência de câncer em pacientes com GnM foi de 10%, e somente cerca de metade apresentava sintomas relacionados a neoplasia no momento da biópsia renal. Como a presença de neoplasia altera a conduta em relação ao tratamento da glomerulopatia é importante que pacientes com diagnóstico de GnM sejam submetidos a um screening no momento do diagnóstico. Alem disso, alguns dados podem indicar o diagnóstico de GnM secundária naqueles pacientes em que o câncer ainda não se manifestou: idade > 65 anos, tabagismo > 20 anos maço, ausência de anticorpos anti-PLA2 R no soro e presença de infiltrado celular inflamatório > 8 células no glomérulo32.

Doença de lesões mínimas

A doença de lesões mínimas está associada com neoplasias linfoides, sobretudo linfoma de Hodgkin. Também ocorre em associação com tumores sólidos, principalmente os timomas. O mecanismo provável de lesão nessa podocitopatia é a desregulação da atividade de células T³².

Nefropatia da IgA

A incidência de neoplasia nos pacientes com IgA é bem elevada, chegando a 23% dos pacientes acima de 60 anos. Está associada a cânceres de mucosa oral, trato respiratório e nasofaringe; o que se supõe é que a invasão da mucosa pelo tumor aumente os níveis de IgA circulantes. Relatos subsequentes correlacionam o carcinoma de células renais à nefropatia por IgA, com remissão da proteinúria e hematúria após a excisão do tumor. A púrpura de Henoch-Schonlein, uma vasculite de pequenos vasos que acomete pele, trato gastrintestinal e articulações, associada à nefropatia da IgA, também está relacionada a tumores de pulmão³².

Glomerulonefrite membranoproliferativa

Essa glomerulopatia é mais comum em doenças linfoproliferativas, como leucemia linfocítica aguda, leucemia do tipo hairy cell e linfomas não Hodgkin de células B. Em alguns casos, há associação com crioglobulinemia. O padrão histológico característico é a presença de depósitos subendoteliais ou mesangiais e consequente proliferação da matriz, dando uma arquitetura lobular à microscopia óptica³². A interposição de células mesangiais entre o espaço subendotelial e a membrana basal dá o aspecto de duplo contorno. A imunofluorescência mostra depósitos de IgM, IgG e C3.

Glomerulonefrite rapidamente progressiva

O termo rapidamente progressivo foi cunhado para descrever formas graves de glomerulopatias geralmente acompanhadas por formação de crescentes glomerulares. As vasculites relacionadas ao ANCA, causa de lesão rapidamente progressiva, estão associadas aos carcinomas gástrico, renal e pulmonar. Geralmente, os tumores aparecem após o desenvolvimento da vasculite. Não está claro se o tratamento (p. ex., excisão) do tumor tem impacto na evolução da doença, ou se é necessária terapia específica para a vasculite³².

Manejo da glomerulopatia paraneoplásica

O tratamento da glomerulopatia paraneoplásica é direcionado à causa, em suma, à doença oncológica. O tratamento sintomático do edema com diuréticos está indicado, bem como restrição hídrica e medicações nefroprotetoras e anti-hipertensivas. Não há estudos sobre o uso de corticosteroide nos pacientes com síndrome nefrótica: nos pacientes com glomerulopatia membranosa a imunos-supressão pode acelerar a progressão do tumor. Terapêutica citotóxica e pulsoterapia estão indicadas em alguns casos, a depender do tipo de glomerulopatia (p. ex., nas vasculites com lesões crescênticas), uma vez que podem evoluir rapidamente para doença renal terminal. Isso exige uma abordagem multidisciplinar e integrada entre oncologistas, nefrologistas e patologistas.

Transplante renal e câncer

Neoplasias malignas são a terceira causa de morte em pacientes transplantados, apenas superadas pela mortalidade cardiovascular e por infecções. O risco de câncer pós-transplante é superior ao da população geral e dos pacientes em diálise. Além da incidência de câncer elevada, transplantados renais são acometidos mais precocemente e por tumores mais agressivos. Alguns tipos específicos são mais frequentes, como câncer de pele não melanoma, doença linfoproliferativa pós-transplante, sarcoma de Kaposi, tumores ginecológicos e do trato urinário³³.

O tipo e o grau de imunossupressão estão diretamente implicados na carcinogênese. Tanto o efeito imunossupressor direto como a estimulação da proliferação de vírus oncogênicos (EBV, HHV-8 e HPV) participam desse processo. O uso de terapias direcionadas contra o linfócito T, como OKT-3 e timoglobulina, predispõe a doenças linfoproliferativas. Episódios de rejeição, pela maior necessidade de imunossupressão, aumentam a probabilidade do desenvolvimento de neoplasias. O uso de inibidores de calcineurina está associado à progressão, e a azatioprina está fortemente relacionada ao aparecimento de

tumores de pele induzidos por radiação UV. Os inibidores da via do m-TOR, como sirolimo e everolimo, têm propriedades tanto imunossupressoras quanto antioncogênicas. A rapamicina bloqueia o ciclo de divisão celular e induz apoptose, além de reduzir a produção de citocinas TGF-beta e VEGF. Os estudos clínicos confirmam os beneficios da inibição do m-TOR. No estudo randomizado, multicêntrico, não cego Rapamune Maintenance Regimen, a substituição de ciclosporina por sirolimo no terceiro mês pós-transplante reduziu o risco de câncer em 5 anos de acompanhamento³³.

O tratamento geral começa com redução ou suspensão da imunossupressão para os pacientes acometidos por tumores claramente relacionados ao uso de imunossupressores. Por exemplo, alguns autores sugerem que o esquema imunossupressor seja mantido nos casos de câncer de próstata e mama, pois a incidência deles no pós- transplante não é muito elevada em relação à população geral. A suspensão ou redução da imunossupressão pode resultar em regressão total do tumor em casos de linfoma, alguns tipos de tumor cutâneo e sarcoma de Kaposi. No sarcoma de Kaposi, a conversão do inibidor de calcineurina para inibidores do m-TOR está particularmente indicada. Nos demais casos, é possível suspender o antimetabólito (micofenolato ou azatioprina) ou substituir o inibidor de calcineurina por sirolimo, porém as evidências são mais restritas33.

Considerações finais

Doenças renais diretamente relacionadas às neoplasias e seu tratamento, ou complicação de comorbidades como diabete e hipertensão, são frequentes nos pacientes com câncer. A disfunção renal afeta diretamente a evolução e o manejo desses pacientes, uma vez que vários quimioterápicos são excretados pelo rim ou possuem efeito nefrotóxico. Assim, se faz cada vez mais necessário que sejam produzidos estudos no campo da onconefrologia e, do ponto de vista assistencial, que exista uma interação multidisciplinar entre oncologistas e nefrologistas para um cuidado otimizado e individualizado dos pacientes oncológicos.

Referências bibliográficas

- Christiansen CF, Johansen MB, Langeberg WJ, et al. Incidence of acute kidney injury in cancer patients: a Danish population-based cohort study. Eur J Intern Med. 2011;22:399-406.
- Campbell GA, Hu D, Okusa MD. Acute Kidney Injury in the Cancer Patient. Am J Kidney Dis 2014;21:64-71.
- Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. Kidney Int. 2008 May;73(9):994-1007.
- Gaspari F, Cravedi P, Mandalà M, et al. Predicting cisplatin-induced acute kidney injury by urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin excretion: a pilot prospective case-control study. Nephron Clin Pract. 2010;115(2):c154-60.

- Launay-Vacher V, Rey JB, Isnard-Bagnis C, et al. Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. Cancer Chemother Pharmacol. 2008;61(6):903-9.
- Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing Methotrexate Nephrotoxicity. The Oncologist. 2006;11: 694-703.
- Izzedine H, Bagnis-Isnard C, Launay-Vacher V, et al. Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review. Nephrol Dial Transplant. 2006;21:3038-45.
- Sahni V, Choudhury D, Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. Nat Rev Nephrol. 2009 Aug;5(8):450-62.
- Izzedine H, Massard C, Spano JP, Goldwasser F, Khayat D, Soria JC. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. Eur J Cancer. 2010 Jan;46(2):439-48.
- Izzedine H, Sène D, Hadoux J, Gharbi C, Bourry E, Massard C, et al. Thrombotic microangiopathy related to anti-VEGF agents: intensive versus conservative treatment? Ann Oncol. 2011 Feb;22(2):487-90.
- Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. N Engl J Med. 2011 May 12;364(19):1844-54.
- Costalonga EC, Costa e Silva VT, Caires R, Hung J, Yu L, Burdmann EA. Prostatic surgery associated acute kidney injury. World J Nephrol. 2014 Nov 6;3(4):198-209.
- Darmon M, Thiery G, Ciroldi M. Should dialysis be offered to cancer patients with acute kidney injury? Int Care Med. 2007;33:765-72.
- Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Buccianti G, Lowenfels AB, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: An international collaborative study. Lancet. 1999;354:93-9.
- Wong G, Hayen A, Chapman JR, et al. Association of CKD and cancer risk in older people. J Am Soc Nephrol. 2009;20:1341-50.
- Lowrance WT, Ordoñez J, Udaltsova N, Russo P, Go AS. CKD and the risk of incident cancer. J Am Soc Nephrol. 2014 Oct;25(10):2327-34.
- Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, et al. Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. Cancer. 2007;110:1376-84.
- Janus N. Prevalence of renal insufficiancy in cancer patients: data from the IRMA-2 study (abstract). In: Oudard S BP (ed). J Clin Oncol: 2009;Suppl:15s.
- Launay-Vacher V, Chatelut E, Lichtman SM, et al. Renal insufficiency in elderly cancer patients: International Society of Geriatric Oncology clinical practice recommendations. Ann Oncol. 2007;18:1314-21.
- Craig AJ, Samol J, Heenan SD, et al. Overestimation of carboplatin doses is avoided by radionuclide GFR measurement. Br J Cancer. 2012;107:1310-6.
- Aranoff GR, et al. Drug prescribing in renal failure. American College of Physicians, Fifth Edition, 2007.
- Janus N, Thariat J, Boulanger H, et al. Proposal for dosage adjustment and timing of chemotherapy in hemodialyzed patients. Annals Oncol. 2010;21:1395-403.
- Costalonga EC, Costa e Silva VT, Hung J, Yu L, Burdmann EA. Prognostic factors for death or palliative care in patients with encer and chronic kidney disease J Am Soc Nephrol. 2013;24:683A.
- Li L, Lau WL, Rhee CM, Harley K, Kovesdy CP, Sim JJ, et al. Risk of chronic kidney disease after cancer nephrectomy. Nat Rev Nephrol. 2014 Mar;10(3):135-45.
- 25. Cohen EP. Renal failure after bone-marrow transplantation. Lancet. 2001;357:6-7.
- Glicklich D, Sung MW, Frey M. Renal failure due to lymphomatous infiltration of the kidneys. Report of three new cases and review of the literature. Cancer. 1986;58:748-53.
- Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney disease and multiple myeloma. Clin J Am Soc Nephrol. 2013 Nov;8(11):2007-17.
- Leung N, Gertz M, Kyle RA, Fervenza FC, Irazabal MV, Eirin A, et al. Urinary albumin excretion patterns of patients with cast nephropathy and other monoclonal gammopathy-related kidney diseases. Clin J Am Soc Nephrol. 2012 Dec;7(12):1964-8.
- Chapdelaine I, Madore F. Plasmapheresis in myeloma cast nephropathy. Clin Nephrol. 2013 Jan;79(1):72-7.
- Finkel KW. Is high cut-off hemodialysis effective in myeloma kidney? Semin Dial. 2014 May-Jun;27(3):234-6.
- Tsakiris DJ, Stel VS, Finne P, Fraser E, Heaf J, de Meester J, et al. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: An ERA-EDTA Registry study. Nephrol Dial Transplant. 2010;25:1200-6.
- Jhaveri KD, Shah HH, Patel C, Kadiyala A, Stokes MB, Radhakrishnan J. Glomerular diseases associated with cancer, chemotherapy, and hematopoietic stem cell transplantation. Adv Chronic Kidney Dis. 2014 Jan;21(1):48-55.
- Asch WS, Bia MJ. Oncologic issues and kidney transplantation: a review of frequency, mortality, and screening. Adv Chronic Kidney Dis. 2014 Jan;21(1):106-13.

17

Hipertensão Arterial: Papel dos Rins e Doença Renovascular

Giovanio Vieira da Silva Décio Mion Jr.

SUMÁRIO

Introdução, 732

O rim como a causa da hipertensão arterial ("O rim como vilão"), 733

Natriurese pressórica e sensibilidade ao sal, 733

Número de néfrons ao nascer, 733

Ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, 734

Hiperatividade simpática, 734

Polimorfismos genéticos, 735

Doença renal parenquimatosa, 735

Lesão renal causada pela hipertensão arterial ("O rim como vítima"), 736

Mecanismos de lesão renal pela hipertensão arterial, 736

Patologia da nefroesclerose hipertensiva, 736

Aspectos clínicos e laboratoriais, 736

Tratamento da nefroesclerose hipertensiva baseado em evidências, 737

Doença renovascular, 737

Hipertensão renovascular/nefropatia isquêmica versus estenose

da artéria renal, 738

Subtipos de doença renovascular, 738

Fisiopatologia, 738

Avaliação diagnóstica, 739

Ultrassonografia com Doppler, 740

Tratamento da doença renovascular, 741

Referências bibliográficas, 742

Introdução

Hypertension goes with the kidney (A hipertensão vai com o rim)1.

Os mecanismos fisiopatogênicos pelos quais os rins são capazes de elevar a pressão arterial de forma sustentada têm sido consideravelmente elucidados nos últimos anos por meio de estudos clínicos e experimentais, de forma que a hipótese levantada na expressão que introduz este capítulo, cunhada em meados do século XX, cada vez mais deixa de ser apenas uma conjectura para se transformar em uma verdade absoluta.

Se não, vejamos resumidamente os principais dados objetivos que suportam esta última afirmação:

- A hipertensão arterial está virtualmente presente em qualquer forma de doença renal, indicando, portanto, a importância da integridade da função renal na regulação da pressão arterial².
- Entre todos os mecanismos homeostáticos que exercem algum efeito no controle da pressão arterial, em última análise, o rim é o único órgão capaz de regular de modo significativo a excreção de sódio pelo organismo, sendo dessa forma o responsável final pelos valores de pressão arterial no longo prazo³.
- Estudos experimentais bem desenhados realizados na década de 1990 demonstraram que o transplante de um rim proveniente de um rato geneticamente hipertenso provocava aumento da pressão arterial em ratos normotensos, e o experimento contrário produzia efeitos inversos. Em menor proporção, tais observações também foram verificadas em seres humanos⁴.

Portanto, embora a hipertensão arterial não possa ser considerada uma doença renal primária, algum tipo de anormalidade no funcionamento renal, como modificação na curva de natriurese pressórica, necessita estar presente para o seu pleno desenvolvimento¹.

Afora o papel de vilão, o rim também é uma das vítimas da hipertensão arterial. A doença renal hipertensiva, mais bem denominada nefroesclerose hipertensiva, está entre as duas principais causas de insuficiência renal crônica terminal no mundo, sendo a primeira no Brasil⁵. Além disso, qualquer que seja a doença que venha a acometer o rim, a hipertensão arterial é o fator prognóstico isolado mais importante para a progressão da doença renal⁶.

Este capítulo aborda estes imbricados mecanismos que relacionam rim, hipertensão arterial e doença renal, primeiramente abordando as explicações fisiopatológicas que apontam o rim como principal responsável pela gênese da hipertensão arterial e, posteriormente, mostrando como a hipertensão arterial pode levar à disfunção renal, bem como formas de tratamento para essa condição. Também é abordado, ao final do capítulo, a doença renovascular, condição cada vez mais frequente-

mente diagnosticada e intimamente relacionada ao papel dos rins na regulação da pressão arterial, uma vez que estenoses graves da artéria renal são reconhecidas como causas importantes de hipertensão secundária.

O rim como a causa da hipertensão arterial ("O rim como vilão")

Natriurese pressórica e sensibilidade ao sal

Em situações de homeostase preservada, quando a pressão arterial se eleva, a excreção renal de sal e água também aumenta, diminuindo assim o volume intravascular, impactando consequentemente no débito cardíaco e reduzindo, em última instância, a pressão arterial³.

Com base nesse conhecimento e no estudo de modelos animais, Guyton et al. apontaram o rim como o principal órgão regulador da pressão arterial no longo prazo, de forma que, independentemente do estímulo, fisiológico ou não, responsável pelo aumento da pressão arterial, para que a elevação da pressão arterial mantenha-se constante no decorrer do tempo, necessariamente algum desvio na curva de natriurese pressórica também deve estar presente, caso contrário uma maior excreção de sódio pelo rim tenderia a normalizar a pressão arterial.

As observações de Guyton podem ser exemplificadas por meio da análise da Figura 18. Em pacientes com hipertensão arterial, um desvio na curva de natriurese pressórica impede que a pressão arterial retorne a seus valores normais. Dois tipos de desvio na curva de natriurese pressórica são reconhecidos, separando os indivíduos em sal-resistentes e sal-sensíveis.

Nos indivíduos sal-resistentes, toda a curva está desviada para a direita, e o aumento da excreção urinária de sódio só é possível às custas de uma pressão arterial mais elevada. Já nos pacientes sal-sensíveis, a inclinação da curva de natriurese pressórica está diminuída, de forma que a pressão arterial eleva-se até que a excreção e a ingesta de sódio se igualem, estabilizando-se necessariamente em valores mais elevados que o normal.

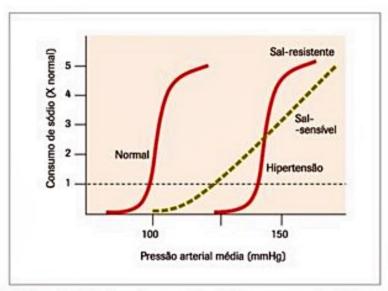


Figura 1. Relações entre a pressão arterial e o consumo de sódio em normotensos e em hipertensos sal-resistentes e sal-sensíveis.

Portanto, a única maneira de se manter a pressão arterial elevada de forma duradoura é modificando os mecanismos da natriurese pressórica. As causas exatas responsáveis pelas alterações na curva de natriurese pressórica não são totalmente conhecidas, muito provavelmente por não se tratar de uma explicação única.

Diversos mecanismos têm sido propostos para explicar as alterações na curva de natriurese pressórica, e todos eles têm comprovação experimental com correspondência clínica em maior ou menor grau, podendo ser verdadeiros ou não, na dependência da individualidade do paciente hipertenso em questão. Entre esses mecanismos, podemos citar:

- Reduzido número de néfrons ao nascer⁹.
- Maior avidez de sódio pelos túbulos renais na dependência da resposta do rim aos estímulos do sistema renina-angiotensina-aldosterona e/ou da ativação do sistema nervoso simpático^{10,11}.
- Aumento da absorção de sódio mediado por polimorfismos genéticos¹².
- Defeito renal primário na excreção de sódio por doença renal parenquimatosa, clínica ou sub-clínica².

Infelizmente, nenhum desses mecanismos explica tudo em todos os pacientes, de forma que uma teoria unificadora, que agrupe adequadamente todos esses mecanismos, ainda está por ser elaborada.

Número de néfrons ao nascer

Com todas as pistas apontando o rim como vilão principal, ou no mínimo um cúmplice importante, da "quadrilha" responsável pela elevação da pressão arterial, literalmente milhares de pesquisadores debruçaram-se na tentativa de condenar (ou absolver) o rim dessa acusação.

Um dos mais veementes inquisidores foi Brenner, que no final da década de 1980 postulou a teoria do reduzido número de néfrons ao nascer como fator primordial para o desenvolvimento da hipertensão⁹. Segundo essa teoria, uma diminuição congênita do número de néfrons limitaria a capacidade do rim em excretar sódio, elevando assim a pressão arterial, que por sua vez em um círculo vicioso lesaria os néfrons remanescentes, determinando elevação adicional da pressão arterial (Figura 2)².

Essa teoria posteriormente encontrou suporte em uma série de observações. Realmente, o número de glomérulos de pacientes hipertensos é significativamente menor do que indivíduos normotensos, com uma redução média de cerca de 40% em seu número, e, compensatoriamente, o volume dos glomérulos dos pacientes hipertensos é cerca de duas vezes maior que o de normotensos¹³. Embora isso não exclua que a perda do número de néfrons possa ter sido provocada pela hipertensão, a diferença é tão grande que este não parece ser o caso.

Mas o que levaria uma pessoa a ter um número menor de néfrons, estando, portanto, mais predisposta a desenvolver hipertensão? Por mais incrível que pareça, a ex-

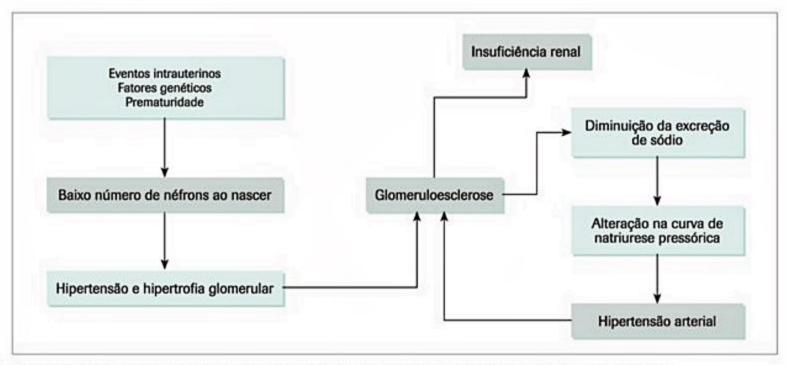


Figura 2. Mecanismo proposto por Brenner: programação fetal na gênese da hipertensão arterial e doença renal crônica.

plicação estaria nas condições do ambiente intrauterino durante a organogênese fetal.

Para se chegar a essa conclusão, juntaram-se observações clínicas advindas de estudos epidemiológicos em seres humanos que mostraram uma forte associação entre baixo peso ao nascer com desenvolvimento de hipertensão arterial no futuro, com resultados de estudos experimentais que demonstraram que animais com baixo peso ao nascer por conta de condições adversas impostas às fêmeas grávidas durante a gestação, também desenvolviam hipertensão arterial na vida adulta¹⁴.

Embora tais observações possam ser questionadas, até porque isso não explica de forma nenhuma a miríade de pacientes hipertensos existentes na prática clínica, um melhor entendimento da chamada programação fetal tende a ser uma importante área de pesquisa nos próximos anos, pois pode elucidar, pelo menos em parte, a origem renal da hipertensão arterial.

Ativação do sistema renina-angiotensina--aldosterona

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é um importante regulador fisiológico de volume, balanço eletrolítico e pressão arterial. Promove a regulação das resistências vasculares periféricas diretamente pelos efeitos da angiotensina II e o volume intravascular indiretamente pelas ações tanto da angiotensina II quanto da aldosterona. O papel biológico da angiotensina II é tão amplo que vai do intracelular ao tecido ou sistema. No Quadro 1 estão resumidas as principais ações da angiotensina II¹⁵.

Fica claro, com a análise das funções da angiotensina II, o quanto uma hiperatividade desse sistema pode impactar na curva de natriurese pressórica, levando a hipertensão arterial. Um exemplo clássico de hiperatividade do

Efeitos hemodinâmicos	Efeitos não hemodinâmicos
Estimula a reabsorção de sódio	Promove apoptose
Estimula a secreção de aldosterona	Aumenta a produção de radicais de oxigênio
Estimula a liberação de hormônio antidiurético	Induz a produção de citocinas e quimiocinas
Promove vasoconstrição	Promove proteinúria
Aumenta o tônus simpático	Tem efeitos metabólicos
Estimula a sede	Tem efeito pró-trombótico
Facilita a liberação de noradrenalina e reduz sua recaptação	Estimula a síntese de colágeno e reduz sua degradação
Potencia a liberação de catecolaminas pela adrenal	Promove proliferação e hipertrofia nos vasos e no coração

sistema renina-angiotensina-aldosterona, com comprovações tanto clínicas como experimentais, é a isquemia renal secundária à estenose da artéria renal, sendo este o substrato fisiopatológico básico da elevação da pressão arterial em pacientes com estenose da artéria renal.

Hiperatividade simpática

O sistema nervoso simpático é um mediador-chave para as mudanças agudas de pressão arterial e frequência cardíaca, e a sua hiperatividade pode contribuir para o início e manutenção da hipertensão. Os barorreceptores de alta e baixa pressão enviam sinais até o centro vasomotor, que por sua vez, pelos nervos simpáticos e parassimpáticos atua sobre o coração, vasos e rins. Na hipertensão sustentada, há um reajuste da atividade dos barorreceptores, sem perder sua sensibilidade. Essa disfunção facilita a perpetuação da atividade simpática inapropriadamente.

Em geral, em hipertensos mais jovens, é notória a hiperatividade nervosa simpática: esses indivíduos apresentam níveis de noradrenalina e adrenalina elevados, bem como maior atividade simpática muscular periférica. Esse aumento do tônus simpático parece ser um conjunto de determinantes genéticos associados a fatores ambientais que sabidamente elevam a atividade nervosa simpática: estresse ambiental, obesidade e excesso de consumo de álcool.

Apesar das evidências, em animais de experimentação, não se conseguiu demonstrar que a hiperatividade simpática isolada seja capaz de provocar hipertensão arterial sustentada ao longo prazo. Como a hipertensão arterial é multifatorial, a atividade simpática aumentada pode interagir com outros fatores que contribuem para o desenvolvimento da hipertensão arterial em última análise.

Uma explicação que uniria a teoria "nefrogênica" com a teoria "neurogênica" na gênese da hipertensão arterial seria a seguinte: o excesso de hiperatividade simpática não seria limitado somente aos vasos e ao músculo cardíaco, pois, se assim fosse, a maior excreção de sódio pelos rins normalizaria a pressão arterial (pressuposto de Guyton). Há a necessidade de a hiperatividade simpática também estar direcionada para o rim, aumentando assim a liberação de renina, com consequente maior absorção de sal e em última análise modificando a curva de natriurese pressórica e ocasionando a elevação da pressão arterial. Mais modernamente esses conhecimentos levaram ao desenvolvimento de técnicas não invasivas de denervação renal para tratamento de casos de hipertensão arterial resistente ao tratamento convencional¹⁶.

Polimorfismos genéticos

A hipertensão arterial, na imensa maioria dos casos, é uma síndrome poligênica em que as influências ambientais desempenham papel importante na manifestação final do fenótipo. Em decorrência desse alto grau de complexidade, várias abordagens estão sendo usadas para identificar os genes que participam da gênese da hipertensão arterial, presumindo-se que a variação interindividual da pressão arterial é, pelo menos em parte, determinada geneticamente.

A variante M235T do gene do angiotensinogênio foi a primeira a ser implicada na elevação da pressão arterial e esteve associada à hipertensão em europeus, americanos caucasianos e asiáticos. Mas alguns estudos não encontraram tal associação em outras populações. Polimorfismos de inserção/deleção do gene da enzima de conversão da angiotensina estiveram associados em alguns estudos com variação da pressão arterial em homens. Contudo, essas variantes parecem afetar a pressão arterial levemente e outros genes candidatos não apresentaram associações consistentes e reprodutíveis com hipertensão arterial em grandes populações. Assim, a identificação de

causas genéticas comuns de hipertensão na população geral ainda não foi concretizada^{17,18}.

No outro espectro, menos de 1% dos casos de hipertensão arterial ocorrem em razão de doenças monogênicas. Essas mutações monogênicas apresentam as características da herança mendeliana: a causa é hereditária, o impacto ambiental é pequeno e são produzidas por mutações específicas de um único gene. Essas mutações têm como resultado final retenção de sal excessiva e/ou alteração dos sistemas de transporte do néfron distal e/ou estímulo da atividade dos receptores de mineralocorticoides.

O fenótipo dessas síndromes geralmente é de hipertensão arterial grave desde a infância, supressão da atividade de renina plasmática e hipopotassemia variável. Exemplo clássico dessas doenças é a síndrome de Liddle, que tem padrão de herança autossômica dominante e consiste em uma mutação do canal epitelial de sódio sensível a amilorida no túbulo contornado distal, aumentando assim sua atividade, com consequente maior avidez por sódio e em última análise hipertensão arterial.

Doença renal parenquimatosa

A incidência de hipertensão arterial secundária é da ordem de 5% dos casos. A forma mais frequente de hipertensão secundária é a doença parenquimatosa renal²⁰. O Quadro 2 apresenta as doenças renais mais frequentemente associadas à hipertensão.

Quadro 2. Causas mais comuns de hipertensão arterial secundária a doença renal parenquimatosa

Doenças idiopáticas

- Glomerulonefrites primária: nefropatia da IgA, glomeruloesclerose segmentar e focal, glomerulonefrite membrano-proliferativa
- Nefrite intersticial crônica

Doenças com lesões unilaterais

- Nefropatia de refluxo
- Pielonefrite unilateral
- Hidronefrose

Doenças sistêmicas

- Diabete
- Lúpus eritematoso
- Poliarterite nodosa
- Doença de Wegener
- Esclerodermia
- Síndrome hemolítico-urêmica

Doenças hereditárias

Doença renal policística

A prevalência de hipertensão arterial varia conforme o tipo de doença renal, ocorrendo com maior frequência nas doenças glomerulares primárias e na doença renal policística e menor intensidade na nefrite intersticial crônica. Entre as glomerulopatias primárias, a frequência de hipertensão arterial difere conforme o tipo histológico. É maior na glomeruloesclerose segmentar e focal e glomerulonefrite membranoproliferativa do que na glomerulonefrite membranosa. Todas as formas de doença renal parenquimatosa podem causar ou agravar a intensidade de hipertensão preexistente e, por seu turno, a hipertensão pode contribuir para a progressão da própria doença renal.

Há vários mecanismos pelos quais a hipertensão é produzida na doença renal parenquimatosa. Indubitavelmente, o mais importante se dá pela retenção de sal, que gera expansão do volume extracelular, principalmente intravascular, resultando em hipertensão volume-dependente. Além disso, pacientes com doença renal crônica também apresentam hiperatividade do sistema simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Lesão renal causada pela hipertensão arterial ("O rim como vítima")

Hipertensão arterial leva à insuficiência renal? A resposta a essa pergunta ainda não é definitiva, embora a maioria das evidências apontem para um "sim".

Estudo observacional avaliando a história natural de 500 pacientes hipertensos, desde a fase não complicada até o óbito (média de 20 anos de observação), registrou a presença de proteinúria em 42%, insuficiência renal crônica em 18% e hipertensão arterial maligna em 7% dos pacientes. É consenso que a fase maligna é causa de insuficiência renal, embora após o advento das medicações anti-hipertensivas essa condição tenha se tornando cada vez mais rara. Da mesma forma, registros de diálise apontam a nefroesclerose hipertensiva decorrente da hipertensão arterial primária (essencial) como causa importante de doença renal crônica terminal. No entanto, grandes estudos epidemiológicos indicam que poucos pacientes hipertensos desenvolvem lesão renal significativa. Evidências mais atuais apontam que o risco de desenvolver doença renal crônica terminal está aumentado em hipertensos¹⁹.

O dilema persiste, uma vez que estudos epidemiológicos e observacionais não comprovam que a lesão é proveniente da hipertensão ou de doença primária renal não diagnosticada: estamos vendo o ovo ou a galinha? Recentemente, estudos de biópsia renal em afro-americanos^{20,21} demonstraram que as lesões descritas como "nefroesclerose hipertensiva" parecem estar associadas fortemente à hipertensão arterial.

Mecanismos de lesão renal pela hipertensão arterial

Considerando que uma parcela dos pacientes com hipertensão essencial pode desenvolver dano renal progressivo, dois mecanismos sinérgicos são propostos como causa da lesão renal:

 Isquemia do glomérulo em decorrência do estreitamento progressivo da luz de artérias e arteríolas préglomerulares, levando à insuficiência renal. 2. A redução no número de néfrons decorrente de isquemia induz uma adaptação nos néfrons remanescentes com vasodilatação da arteríola aferente, transmissão da hipertensão sistêmica, bem como hipertensão intraglomerular, hiperfiltração glomerular e esclerose glomerular.

O aumento da pressão intraglomerular em hipertensos poderia também ocorrer por falha no mecanismo de autorregulação renal, com diminuição da resistência da arteríola aferente e transmissão da hipertensão sistêmica para o glomérulo¹⁸.

Patologia da nefroesclerose hipertensiva

O termo Nephrosklerose (nefroesclerose), denominado por Fahr em 1919, tem sido extensivamente usado na literatura para descrever as alterações vasculares renais presumidas como decorrentes de hipertensão arterial. Duas formas distintas são descritas: a nefroesclerose benigna e a nefroesclerose maligna. A nefroesclerose benigna apresenta como principal característica a presença de depósitos hialinos em paredes de arteríolas aferentes. Na parede de artérias interlobulares e arqueadas, os depósitos hialinos são incomuns; com mais frequência apresentam hipertrofia da camada média e fibrose da íntima. Essas lesões podem estar associadas à diminuição da luz vascular22. Os glomérulos podem ser secundariamente afetados e a lesão mais característica é o seu colapso isquêmico, com retração do tufo glomerular junto ao polo vascular, enrugamento da membrana basal e posterior glomeruloesclerose global (Figura 3A). Lesões de glomeruloesclerose segmentar e focal também têm sido descritas em rins de pacientes hipertensos²³.

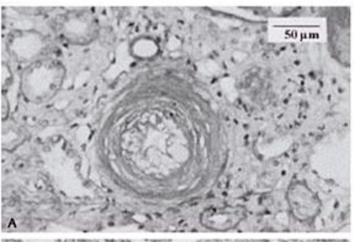
A nefroesclerose maligna compromete principalmente a íntima dos vasos e as artérias interlobulares são preferencialmente envolvidas²⁴. As lesões incluem:

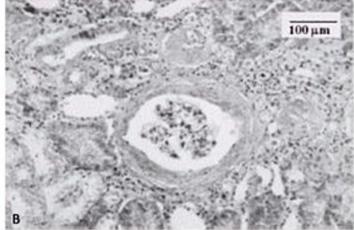
- Proliferação de células musculares na íntima (proliferação miointimal) e formação de fibras colágenas, levando a um padrão típico de fibrose concêntrica da íntima, com aspecto de "casca de cebola" (Figura 3B).
- 2. Necrose fibrinoide de células de músculo liso de pequenas artérias e arteríolas, podendo se estender para o glomérulo. Essas lesões podem provocar um estreitamento irreversível da luz vascular. O colapso isquêmico dos glomérulos é muito frequente e é ocasionado pela obliteração dos vasos pré-glomerulares. Já a glomeruloesclerose segmentar ou global, observada em fase mais tardia, pode ser decorrente tanto de isquemia como de cicatrização de áreas necróticas²⁵.

Aspectos clínicos e laboratoriais

Na ausência de biópsia renal, o diagnóstico clínico de nefroesclerose benigna é feito por exclusão de hipertensão arterial em fase maligna e de outras causas de doença primária renal. Critérios sugeridos para o diagnóstico clínico são:

 Hipertensão arterial de longa data com evidência de lesão em outros órgãos-alvo, como retinopatia hipertensiva graus I e II ou hipertrofia do ventrículo esquerdo.





■ Figura 3. (A) Artéria interlobular com marcada proliferação miointimal, nefroesclerose maligna. (B) Atrofia tubular, fibrose intersticial e glomérulos isquemicamente esclerosados em pacientes com nefroesclerose maligna.

- Função renal normal quando do diagnóstico da hipertensão arterial.
 - 3. Proteinúria < 1,0 g em 24 horas.
 - Sedimento urinário normal.

Hipertensão arterial maligna é uma síndrome clínica caracterizada por elevação de grande magnitude da pressão arterial acompanhada de lesão aguda de órgão-alvo: encefalopatia hipertensiva, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal. A presença de retinopatia grau III (hemorragia e exsudato) e grau IV (papiledema) é considerada característica da hipertensão arterial em fase maligna.

As manifestações renais da nefroesclerose maligna incluem: proteinúria em grau variável, podendo evoluir em um terço dos pacientes com proteinúria na faixa nefrótica; hematúria microscópica em 50% dos casos e hematúria macroscópica em 20% deles²⁶. A função renal pode estar normal no início, mas, muitas vezes, deteriora-se progressivamente, podendo evoluir para insuficiência renal crônica terminal dentro de semanas ou meses se a pressão arterial não for adequadamente controlada.

Tratamento da nefroesclerose hipertensiva baseado em evidências

Com base na patogênese do dano renal induzido pela hipertensão arterial, dois alvos para intervenção terapêutica são sugeridos:

- 1. Redução da carga pressórica.
- Redução da transmissão da pressão para a microvasculatura renal.

Redução da carga pressórica

A estratégia de prevenção mais efetiva é a diminuição da pressão arterial: mesmo reduções modestas da pressão arterial previnem a nefroesclerose benigna e maligna.

O alvo terapêutico mudou consideravelmente nos últimos anos: tinha-se a ideia de que quanto mais baixa a pressão arterial, menor o risco de progressão da doença renal. No entanto, ensaios clínicos que compararam redução mais agressiva da pressão arterial (PA alvo menor que 130/80 mmHg) versus tratamento convencional (PA alvo menor que 140/90 mmHg) em grupo de pacientes com diagnóstico de nefroesclerose hipertensiva, não demonstraram maiores beneficios em adotar tal conduta^{27,28}. Portanto, a recomendação atual é que em portadores de doença renal crônica a PA alvo seja < 140/90 mmHg, independentemente do valor da proteinúria basal²⁹.

Redução da transmissão da pressão para a microvasculatura renal

As recomendações atuais com base em vários estudos controlados e randomizados preconizam como drogas de primeira linha para o tratamento da hipertensão arterial em portadores de doença renal crônica os inibidores da ECA (IECA) e bloqueadores de receptores de angiotensina II (ATII) por sua ação renoprotetora adicional à redução da pressão arterial. Esse efeito renoprotetor é atribuído à diminuição da resistência da arteríola eferente e consequente diminuição da pressão intraglomerular, um dos fatores envolvido na progressão da doença renal. Outros mecanismos atribuídos a essas drogas são: redução da proteinúria com diminuição da reabsorção de proteínas pelo tubulorrenal e consequente menor lesão tubulointersticial e inibição dos efeitos antiproliferativos e antifibróticos da ATII.

O estudo AASK realizado em portadores de nefroesclerose hipertensiva demonstrou uma redução no risco de doença renal crônica terminal em 22% quando comparado ramipril ao metoprolol e de 59 % quando comparado ramipril e anlodipino, concluindo que os IECA parecem ser mais efetivos que os betabloqueadores ou bloqueadores de canais de cálcio não di-hidropiridínicos em diminuir o declínio da filtração glomerular em pacientes com nefroesclerose hipertensiva.

Doença renovascular

O marcador da doença renovascular é a estenose da artéria renal. As maiores complicações associadas à estenose da artéria renal não diagnosticada e não tratada são:

- Hipertensão não controlada, com as complicações decorrentes: hipertrofia ventricular, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral.
- Insuficiência renal progressiva, podendo resultar em doença renal terminal (nefropatia isquêmica).

Doença cardíaca aguda, como: edema agudo do pulmão e angina pectoris instável³⁰.

Os riscos das complicações renais e cardiovasculares podem, teoricamente, ser reduzidos pela revascularização renal, mas os beneficios e indicações para o tratamento de revascularização percutânea ou cirúrgica ainda não estão claramente definidos, sendo ainda assunto de extensa investigação e debate.

Hipertensão renovascular/nefropatia isquêmica versus estenose da artéria renal

Diferentemente de outras condições cardiovasculares e renais, a hipertensão renovascular só pode ser diagnosticada retrospectivamente, quando após 6 a 12 semanas de uma intervenção a pressão arterial está menor do que antes da intervenção, com o paciente tomando o mesmo número de anti-hipertensivos ou menos. Em contraste, a estenose da artéria renal, que é a base fisiopatológica da hipertensão renovascular, é um diagnóstico anatômico. Assim, o diagnóstico de estenose de artéria renal é dado pela demonstração da estenose da artéria renal pela arteriografia renal ou outro método de imagem, enquanto o diagnóstico de hipertensão renovascular ou nefropatia isquêmica são dados de forma definitiva apenas pelo resultado de um procedimento bem- -sucedido de revascularização renal na pressão arterial e na função renal.

Na maioria dos casos a da doença renovascular é de natureza aterosclerótica (90% dos casos). A doença fibromuscular é muito menos comum, sendo tipicamente uma entidade clínica que ocorre preponderantemente em mulheres jovens. Ao contrário da doença renovascular de etiologia aterosclerótica responde bem ao tratamento intervencionista, havendo menos debate sobre sua abordagem³¹.

A estenose aterosclerótica da artéria renal está relacionada ao envelhecimento – os pacientes mais idosos apresentam maior probabilidade de apresentarem algum grau de estenose. Em um estudo multicêntrico, longitudinal, para avaliação de fatores de risco cardiovascular, 870 adultos acima de 65 anos foram submetidos a USG Doppler renal. Grau elevado de doença renovascular, definido como redução > 60 % do diâmetro da artéria renal ou oclusão da mesma foi detectada em 6,8% dos indivíduos³².

A doença renovascular aterosclerótica é componente de um processo de doença generalizado. Consequentemente, a sua prevalência é mais comum em pacientes com outras formas de aterosclerose. Em uma avaliação, 47% dos pacientes hipertensos avaliados para doença isquêmica cardíaca pela angiografia coronariana tinham algum grau de doença renovascular aterosclerótica detectada pela aortografia abdominal durante o processo de cateterização³³.

Assim, o risco de outras doenças ateroscleróticas está aumentado em pacientes com doença renovascular aterosclerótica e com aterosclerose sistêmica, podendo acarretar complicações nos procedimentos endovasculares ou cirúrgicos. Os riscos e benefícios da intervenção devem ser cuidadosamente avaliados antes da consideração da revascularização renal em tais pacientes.

Subtipos de doença renovascular

Displasia fibromuscular

A displasia fibromuscular é uma doença vascular não inflamatória e não aterosclerótica que afeta preferencialmente pequenas e médias artérias. Embora qualquer leito vascular possa ser afetado, é mais comum nas artérias renais (60-75%), envolvendo preferencialmente os dois terços distais das artérias renais principais. É a causa mais comum de hipertensão renovascular em mulheres jovens, de 15 a 30 anos, podendo ter origem genética. Pode estar associada a outras doenças como deficiência de alfa--antitripsina, síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV, síndrome de Alport, neurofibromatose e coarctação da aorta. Raramente progride para a oclusão da artéria renal e/ou nefropatia isquêmica, responde muito bem à angioplastia. As séries mais recentes indicam que aproximadamente 40 a 50% têm sua pressão normalizada e 30 a 40% melhoram após angioplastia²⁴.

Doença aterosclerótica

Cerca de 90% dos pacientes com estenose de artéria renal têm doença aterosclerótica como condição patológica subjacente. É progressiva, oclusiva, promovendo o estreitamento do óstio ao terço proximal da artéria renal principal. Como as outras doenças ateroscleróticas, é encontrada mais frequentemente em idade avançada e associada a outros fatores de risco como diabete, dislipidemia, tabagismo e antecedente de eventos cardiovasculares²⁵.

Outras causas menos comuns de doença renovascular

A arterite de Takayasu, doença inflamatória de vasos de grande calibre, também pode acometer as artérias renais, sendo uma das principais causas de doença renovascular em alguns países, principalmente na Índia e no Japão³⁴.

Causas mais raras de doença renovascular: artérias renais aberrantes, êmbolos gerados durante procedimentos endovasculares, dissecção aórtica ou rins que movem mais do que 7,5 cm com a mudança da posição supina para a posição ortostática (ptose renal).

Fisiopatologia

Classicamente, a fisiopatologia da hipertensão renovascular envolvendo a progressiva estenose da artéria renal é a seguinte: a hipoperfusão do aparelho justaglomerular aumenta a liberação de renina com consequente aumento da produção de angiotensina II. Por sua vez, a hiperatividade do sistema renina-angiotensina leva ao aumento da atividade nervosa simpática e ao aumento da síntese e liberação da aldosterona, resultando em diminuição da excreção de sódio renal e hipertensão arterial. Em casos de estenose bilateral grave ou com doença renal parenquimatosa associada, a expansão volêmica pode ser de tal forma pronunciada que mais tardiamente na evolução da doença pode haver "normalização" da liberação de renina pelo estado de hipervolemia subjacente.

Avaliação diagnóstica

A suspeita de estenose de artéria renal se dá pelo conjunto de sinais e sintomas e, eventualmente, com o resultado de alguns exames complementares (Quadro 3). Em situações de média ou alta probabilidade para a estenose da artéria renal, exames de triagem e testes confirmatórios estão indicados.

O padrão-ouro para o diagnóstico de estenose de artéria renal ainda é a arteriografia. No entanto, na maioria dos casos, a decisão de realizar a arteriografia, exame invasivo e não isento de riscos, deve ser orientada por métodos não invasivos de triagem que ajudam na detecção dos possíveis casos de estenose da artéria renal. São métodos baseados na visualização da estenose ou na identificação de seus efeitos hemodinâmicos ou funcionais sobre o fluxo sanguíneo ou função renal.

A Tabela 1 mostra o potencial desses métodos por meio de suas sensibilidades e especificidades³⁵.

Renograma com captopril

O renograma radioisotópico convencional (não estimulado pelo captopril) pode detectar assimetria renal

Quadro 3. Hipertensão e doença renovascular: sugestão de rastreamento

Indicadores clínicos

Baixa probabilidade (prevalência menor que 1% dos casos)

Hipertensão leve ou moderada não complicada

Média probabilidade (prevalência entre 5 e 15% dos casos)

- Hipertensão greve ou resistente ao tratamento
- Hipertensão de diagnóstico recente abaixo dos 30 ou acima dos 65 anos
- Presença de sopros abdominais ou lombares
- Assimetria de pulsos
- Tabagistas, diabete ou doença ateromatosa associados (coronária, carótida, extremidades etc.)
- Déficit de função renal não definido por outras causas
- Disfunção cardíaca congestiva inexplicada
- Resposta pressórica exagerada aos IECA

Alta probabilidade (prevalência maior que 15% dos casos)

- Hipertensão greve e resistente com insuficiência renal progressiva
- Hipertensão acelerada/maligna
- Aumento excessivo de creatinina induzida por inibidores de ECA
- Assimetria de tamanho ou função renal ao USG ou cintilografia renal

Métodos	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Funcionais		
Renograma com captopril	92-94	95-97
Hemodinâmicos ou mo	rfológicos	
Ultrassonografia com Doppler	90	95-97
Angiorressonância renal	88	90
Angiotomografia renal	88-99	93-98

morfológica e funcional por meio da análise da curva de captação da radiação do marcador ou no percentual da função separada de cada rim indicando dificuldade na chegada, na captação e na eliminação do marcador, relacionada com alterações no fluxo sanguíneo, na filtração glomerular e na secreção tubular renal. Em geral, usa-se como marcador o DTPA (ácido dietileno triaminopentacético) marcado com o isótopo tecnécio-99, pelo fato de que sua eliminação renal se dá, predominantemente, por filtração glomerular.

Essas alterações podem ser decorrentes de estenose de artéria renal, mas podem também ocorrer com doenças parenquimatosas outras ou obstrução urinária. Portanto, o renograma convencional, isoladamente, possui baixa especificidade para diferenciar estenose de artéria renal de outras condições.

A inibição da produção da angiotensina II com o captopril, entretanto, confere a esse método uma considerável eficiência diagnóstica para triagem de hipertensão renovascular, por causa de sua sensibilidade e especificidade diagnósticas e, principalmente, por ser um excelente método preditivo de resultado terapêutico, com pouca dependência de operador. Na prática, se suspendem as medicações que interferem diretamente no sistema renina-angiotensina (IECA, antagonista da angiotensina II) por pelo menos 1 semana, submetendo o paciente a um renograma convencional e, em seguida, realiza-se um segundo exame, com o mesmo marcador, 1 hora após a ingestão por via oral de 50 mg de captopril.

Alguns dos critérios de interpretação do renograma estimulado com captopril são:

- Redução da função global ≥ 20% após captopril (filtração glomerular com DTPA).
- Aumento do tempo máximo (Tmáx) de 6 10 minutos e prolongamento ou abolição da fase excretora no lado da lesão ou bilateralmente em relação ao basal, nas estenoses bilaterais.

Quanto à função relativa, deve ocorrer uma queda no percentual de função do rim comprometido e aumento da relação rim normal/rim isquêmico acima de 1,5. Alterações qualitativas, ou semiquantitativas, no perfil da curva do renograma tem sido recomendada, como acentuação no retardo do Tmáx, achatamento do pico e da curva global de captação do marcador, principalmente se o exame basal já apresentar alterações.

Ultrassonografia com Doppler

Esse método combina a ultrassonografia bidimensional com o Doppler pulsado colorido, permitindo visualizar os vasos renais e ao mesmo tempo determinar o espectro de velocidades do fluxo sanguíneo na artéria renal e, dessa forma, analisar indiretamente alterações hemodinâmicas produzidas por estenoses hemodinamicamente significativas. Sua aplicação no estudo das artérias renais tem como obstáculos a obesidade e o excesso de gases intestinais, considerando-se a localização retroperitoneal do rim e a abordagem do exame pela face anterior do abdome, que frequentemente dificultam a identificação e o estudo das artérias renais em toda a sua extensão.

Os principais critérios para o diagnóstico de estenose da artéria renal, estudando-se o espectro de velocidades do fluxo no tronco da artéria, são:

- Pico sistólico de velocidade do fluxo renal ≥ 150 cm/s.
- Relação dos picos sistólicos de velocidade na artéria renal e na aorta (relação AR/Ao) ≥ 3,0.

Utilizando-se esses critérios, é possível identificar uma estenose igual ou superior a 60% com sensibilidade de 88% e especificidade de 95%. A ultrassonografia, por outro lado, fornece informações quanto a dimensões, estrutura, ecogenicidade e alterações do parênquima. Dificuldades para identificar o ponto de estenose na artéria renal e assim avaliar as alterações de velocidade do fluxo renal têm sido responsáveis por resultados falsos-negativos que reduzem a sensibilidade do método, tornando-o excessivamente operador dependente.

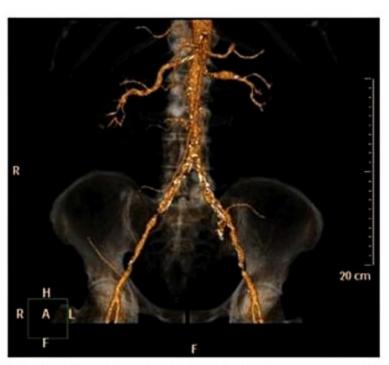
Angiografia por ressonância magnética

A angiografia obtida por ressonância magnética é um método eficiente e relativamente seguro, pois, sem ser invasivo, pode gerar imagens vasculares planares ou tridimensionais a partir da análise do campo magnético dos prótons móveis presentes no fluxo sanguíneo, sem o uso de radiação. Apesar do grande e rápido desenvolvimento técnico observado principalmente com o uso de contraste paramagnético, o gadolínio, ainda pode apresentar resultados falsos-positivos ou, mais raramente, falsos-negativos. Há ainda certa dificuldade na identificação de artérias acessórias, polares e segmentares.

Por apresentar ainda a vantagem de produzir imagens da aorta e das artérias ilíacas com boa definição e baixo risco imediato, pelo fato de ser não invasivo, identificando placas de ateromas, obstruções, aneurismas etc., é útil na avaliação prévia dos riscos e dificuldades da abordagem e realização de um procedimento endovascular ou cirúrgico. É um método com enorme potencial, embora ainda com custo elevado para um método de rastreamento e cuja segurança vem sendo questionada recentemente por conta das descrições de caso de fibrose sistêmica grave, associados ao uso do contraste gadolínio, sobretudo em pacientes com insuficiência renal crônica, sendo atualmente usado com cautela em pacientes com filtração estimada menor que 30 mL/min³⁷.

Angiografia por tomografia (angiotomografia)

É um método moderno e não invasivo, mas que por outro lado utiliza contraste iodado nefrotóxico e radiação (raios X). Produz imagens das artérias renais e de alguns ramos segmentares com boa definição, mas não dos ramos menores e do parênquima renal. Com a utilização de equipamentos "multidetector" ou multislices foi possível a redução do tempo de aquisição do exame, a diminuição da quantidade de radiocontraste e a obtenção de um número bem maior de imagens permitindo maior definição da artéria renal principal, assim como de acessórias e segmentares, aumentando bastante a eficiência do método no rastreamento de estenose de artéria renal. A Figura 4 ilustra a riqueza de detalhes conseguida com esse exame.



■ Figura 4. Angiotomografia mostrando extensa doença aterosclerótica em aorta e ilíacas, bem como estenose moderada (50%) em artéria renal direita e estenose acentuada (90%) em artéria renal esquerda em paciente com hipertensão arterial de difícil controle.

Arteriografia renal

É o exame considerado padrão-ouro, ou que melhor pode demonstrar uma estenose de artéria renal diretamente ou por sinais indiretos como dilatação pós-estenótica e presença de circulação colateral que estabelecem a diferença entre uma estenose real e um artefato, como um espasmo induzido pela cateterização seletiva da artéria renal. Auxilia na decisão entre uma intervenção e um tratamento conservador e permite a indicação e até a realização simultânea de um procedimento endovascular. Além disso, permite a visualização de outros troncos arteriais, auxiliando a decisão sobre a técnica a ser usada

quando a opção for por intervenção cirúrgica. Entretanto, convém frisar que se trata de um método invasivo que envolve riscos e que utiliza contraste nefrotóxico. Ao longo do tempo, os contrates foram aperfeiçoados no sentido de reduzir a nefrotoxicidade, surgindo os contrastes não iônicos, de baixa osmolalidade ou isosmóticos. Métodos de proteção renal como hidratação com soluções salinas ou soluções alcalinas com ou sem a administração de substância, como a n-acetilcisteína antes e após o procedimento, podem reduzir os efeitos nefrotóxicos³⁸.

Tratamento da doença renovascular

Uma vez feito o diagnóstico de estenose de artéria renal, vem a questão: intervir ou não intervir? Para responder a essa pergunta, a etiologia da lesão fornece bastante informação prognóstica.

Casos de fibrodisplasia da artéria renal em geral respondem muito bem à revascularização renal, com grande parcela dos pacientes ficando normotensos sem medicação após a resolução da obstrução, sendo essa condição em geral o protótipo de hipertensão renovascular.

Na atualidade, 95% das vezes se obtêm sucesso na revascularização renal com técnicas endovasculares, e nos casos de fibrodisplasia a simples angioplastia da lesão é eficaz. Como o risco de re-estenose é pequeno nessa doença, não há necessidade da colocação de stents após a angioplastia, salvo indicações do ponto de vista técnico a ser decidido no momento da intervenção, como desobstrução apenas parcial com a angioplastia simples ou dissecção da artéria renal durante o procedimento.

Já nos casos de estenose de artéria renal de etiologia aterosclerótica, o benefício das intervenções é extremamente discutível. De maneira geral, quando se opta por tratar indiscriminadamente qualquer estenose de artéria renal, sem levar em conta a gravidade da estenose do ponto de vista anatômico ou a síndrome clínica que essa estenose possa estar provocando, principalmente em relação ao controle da pressão arterial ou a perda de função renal, os resultados são pífios.

Estudos observacionais apontam que em 60% dos casos, além de não haver melhora, pode haver deterioração da função renal após procedimentos de revascularização renal (Figura 5). Os motivos para isso vão desde intervenções em lesões hemodinamicamente não significativas, passando pela presença de doença renal parenquimatosa associada a presença de estenose da artéria renal, até complicações próprias dos procedimentos endovasculares, como nefropatia por contrate ou embolia de colesterol³⁹.

Pequenos ensaios clínicos randomizados comparando intervenção com tratamento conservador também falharam em mostrar grandes beneficios dos procedimentos de revascularização renal em casos de estenose de artéria renal aterosclerótica. Quando se observava algum beneficio nesses trabalhos, eles se limitavam a uma discreta melhora da pressão arterial no grupo intervenção, e nenhum deles demonstrou melhora na função renal ou diminuição na morbimortalidade cardiovascular (Quadro 2)^{40,41}.

Mais recentemente, foram publicados os resultados de dois ensaios clínicos randomizados em pacientes com estenose de artéria renal, o ASTRAL Study e o CORAL Study^{42,43}.

No ASTRAL Study, mais de 800 pacientes com algum grau de estenose de artéria renal que apresentariam potenciais benefícios com a revascularização renal foram divididos aleatoriamente em dois grupos: tratamento clínico dos fatores de risco para aterosclerose ou tratamento clínico associado a procedimento endovascular de revascularização renal. Após randomização, os pacientes foram seguidos por um período médio de 3,5 anos, tendo como desfechos primários a melhora ou estabilização da função renal e a diminuição da morbimortalidade cardiovascular e desfechos secundários o controle da pressão arterial.

Apesar de algumas limitações metodológicas que o trabalho apresenta, os resultados são acachapantes: além de não se observar qualquer benefício em relação aos desfechos primários e secundários no grupo intervenção em relação ao grupo tratamento conservador, cerca de 10% dos pacientes que se submeteram aos procedimentos de revascularização renal apresentaram algum tipo de complicação diretamente relacionada ao procedimento, e em 5% dos casos as complicações foram consideradas graves, incluindo óbito e amputação de membros.

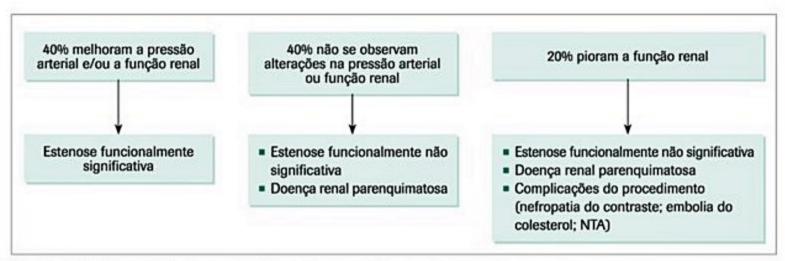


Figura 5. História natural da estenose da artéria renal após procedimentos de revascularização renal.

O CORAL Study também buscou responder as mesmas perguntas (tratamento conservador versus tratamento intervencionista) com número semelhante de pacientes randomizados. Os resultados não diferiram muito do ASTRAL Study: apesar de menor número de complicações, não houve qualquer benéfico clínico adicional nos pacientes randomizados para o grupo intervenção. Portanto, de maneira geral, pelo menos nos casos de estenose de artéria renal de origem aterosclerótica, há uma tendência, baseada em evidências da literatura, de sermos cada vez mais conservadores quando ocorre a abordagem dessas lesões. No entanto, a experiência clínica e alguns dados de literatura apontam que um subgrupo de pacientes, cada vez mais restrito, tem potencial de se beneficiar de procedimentos intervencionistas. Casos com estenose grave de artéria renal (maior que 70%) associada a síndromes clínicas condizentes com essa condição como hipertensão refratária, edema agudo de pulmão inexplicado por disfunção ventricular esquerda ou perda acelerada da função renal encaixam-se nesse contexto, e a intervenção deve ser fortemente pensada nessas situações, a despeito da falta de evidências mais robustas para tanto.

O Quadro 4 mostra comparativamente dados clínicos e de exame complementares que auxiliam na tomada de decisão terapêutica entre intervenção ou tratamento conservador44. Deve-se lembrar sempre que não existe um algoritmo de intervenção infalível quando o assunto é doença renovascular e, até o momento, a análise individualizada de cada caso junto ao bom senso clínico são as melhores ferramentas na tomada de decisões.

Quadro 4. Características clínicas e de exames complementares le favorecem ou não os procedimentos de revascularização renal

Favorecem a intervenção	Favorecem o tratamento clínico
 Hipertensão arterial resistente 3 classes de anti-hipertensi- vos em doses plenas, sendo uma delas um diurético 	Controle adequado da pressão arterial
 Perda progressiva da função renal 	 Relativa estabilidade da função renal
 Perda aguda da função renal associada ao uso de inibidor da ECA ou bloqueador dos receptores AT1 	 Idade avançada com múltiplas comorbidades
 Episódios de congestão pulmonar desproporcional ao grau de disfunção ventricular esquerda 	 Alto risco de doença ateroembólica
 Hipertensão arterial maligna 	 Estenose moderada de artéria renal (entre 50 e 70%)
Estenose grave de artéria renal (> 70%)	 Negatividade no renograma com captopril
 Positividade no renograma com captopril 	

Referências bibliográficas

- 1. Ritz E, Adamczak M, Zeier M. Kidney and hypertension-causes. Update 2003. Herz. 2003;28:663-7.
- Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM. Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming, Hypertension, 2006;47:502-8.
- Franco V, Oparil S. Salt sensitivity, a determinant of blood pressure, cardiovascular disease and survival. J Am Coll Nutr. 2006;25(3 Suppl.):247S-255S.
- Rettig R, Bandelow N, Patschan O, Kuttler B, Frey B, Uber A. The importance of the kidney in primary hypertension: insights from cross-transplantation. J Hum Hypertens. 1996;10:641-4.
- Oliveira MB, Romao JE Jr, Zatz R. End-stage renal disease in Brazil: epidemiology, prevention, and treatment. Kidney Int Suppl. 2005;97:S82-6.
- Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. N Engl J Med. 1994;33:877-84.
- Guyton AC. Kidneys and fluids in pressure regulation. Small volume but large pressure changes. Hypertension. 1992;19(1 Suppl.):12-8.
- Hall JE, Guyton AC, Brands MW. Pressure-volume regulation in hypertension. Kidney Int Suppl. 1996;55:S35-41.
- Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? Am J Hypertens. 1988;1:335-47.
- 10. van Paassen P, de Zeeuw D, Navis G, de Jong PE. Does the renin-angiotensin system determine the renal and systemic hemodynamic response to sodium in patients with essential hypertension? Hypertension. 1996;27:202-8.
- 11. Yo Y, Nagano M, Moriguchi A, Nakamura F, Kobayashi R, Okuda N, et al. Predominance of nocturnal sympathetic nervous activity in salt-sensitive normotensive subjects. Am J Hypertens. 1996;9(8):726-31.
- 12. Beeks E, Kessels AG, Kroon AA, van der Klauw MM, de Leeuw PW. Genetic predisposition to salt-sensitivity: a systematic review. J Hypertens. 2004;22(7):1243-9.
- 13. Keller GK, Zimmer GZ, Buzello M, et al. Association between nephron number and development of hypertension. N Engl J Med. 2003;348:101-9.
- 14. Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. Kidney Int Suppl. 2005;97:S68-77.
- 15. Irigoyen MC, Lacchini S, De Angelis K, Michelini LC. Fisiopatologia da hipertensão: o que avançamos? Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2003;13:20-45.
- 16. Papademetriou V, Rashidi AA, Tsioufis C, Doumas M. Renal nerve ablation for resistant hypertension: how did we get here, present status, and future directions. Circulation, 2014;129:1440-51.
- 17. Freedman BI. Susceptibility genes for hypertension and renal failure. J Am Soc Nephrol. 2003;14:S192-S194.
- 18. Hayashi K, Epstein M, Saruta T. Altered myogenic responsiveness of the renal microvasculature in experimental hypertension. J Hypertens. 1996;14:1387-401.
- 19. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, Ikemita Y, Takishita S. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. Hypertension. 2003;41:1341-5.
- 20. Fogo A, Reyer JA, Mith MC, Cleveland WH, Agodo L, Kirk KA, Glassock R. Accuracy of diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African American Study of Kidney Disease (AASK) Trial. Kidney Int. 1997;51: 244-52.
- 21. Caetano ERSP, Zatz R, Saldanha LB, et al. Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of chronic renal failure. Hypertension. 2001;38:171-6.
- 22. Malheiros DMAC, Saldanha LB. Nefroesclerose hipertensiva visão do patologista. HiperAtivo. 1998;4:248-52.
- 23. Freedman BI, Iskandar SS, Buckalew VM Jr, et al. Renal biopsy findings in pre-
- sumed hypertensive nephrosclerosis. Am J Nephrol. 1994;14:90-4. 24. Slovut DP, Olin JW. Current concepts: Fibromuscular dysplasia. N Engl J Med. 2004;350:1862-71.
- Elliott WJ. Renovascular Hypertension: An Update. J Clin Hypertens. 2008;10:522-33.
- Kitiakara C, Guzman NJ. Malignant hypertension and hypertensive emergencies. J Am Soc Nephrol. 1998;9:133-421.
- 27. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. N Engl J Med. 1994;330:877-84.
- 28. Wright JT Jr., Bakris G, Greene T, et al. for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. JAMA. 2002;288:2421-31
- 29. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014;311:507-20.
- Textor SC. Revascularization in atherosclerotic renal artery disease. Kidney Int. 1998;53:799-81.
- Textor SC. Atherosclerotic renal artery stenosis how big is the problem, and what happens if nothing is done. J Hypertens. 2005;23(Suppl 3):S5-S13.
- 32. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, Cherr GS, Jackson SA, Appel RG, et al. Prevalence of renovascular disease in thew elderly: a population-based study. J Vasc Surg. 2002;36:443-51.
- 33. Rihal CS, Textor SC, Breen JF, McKusick MA, Grill DE, Hallett JW, et al. Incidental renal stenosis among a prospective cohort of hypertensive patients undergoing coronary angiography. Mayo clinic Proc. 2002;77:309-16.

- Chaudhry MA, Latif F. Takayasu's arteritis and its role in causing renal artery stenosis. Am J Med Sci. 2013;346:314-8.
- Bodewijng VC, Nelemans PJ, Kessels AGH, et al. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: A meta-analysis. An Intern Med. 2001;135:401-11.
- Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, Stoess B, Gebel MJ, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. N Engl J Med. 2001;344:410-7.
- Perazella MA, Rodby RA. Gadolinium use in patients with kidney disease: a cause for concern. Semin Dial. 2007;20:179-85.
- 38. White CJ, Jaff MR, Haskal ZJ, Jones DJ, Olin JW, Rocha-Singh KJ, et al. Indications for renal arteriography at the time of coronary arteriography: a science advisory from the American Heart Association committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, council on clinical Cardiology, and the councils on Cardiovascular Radiology and Intervention on Kidney Cardiovascular disease. Circulation. 2006;114:1892-5.
- Balk E, Raman G, Chung M, Ip S, Tatsioni A, Alonso A, et al. Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: a systematic review. Ann Intern Med. 2006;145:901-12.

- Plouin PF, Chatellier G, Darné B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. Hypertension. 1998;31:823-9.
- Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, et al. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. J Hum Hypertens. 1998;12:329-35.
- ASTRAL Investigators, Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. N Engl J Med. 2009;361:1953-62.
- Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, et al.;
 CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. N Engl J Med. 2014;370:13-22.
- Textor SC. Current approaches to renovascular hypertension. Med Clin North Am. 2009;93:717-32.

Rodrigo Bueno de Oliveira Samirah Abreu Gomes

SUMÁRIO

Introdução, 744

Epidemiologia, 744

Incidência, prevalência e recorrência, 744

Composição dos cálculos renais, 745

Fatores associados ao desenvolvimento de litíase renal, 745

Fisiopatologia e causas de litíase renal, 745

Mecanismos gerais, 745

Aumento na concentração urinária de solutos, 745

Diminuição de inibidores da cristalização, 746

Formação de cálculos por bactérias que produzem urease, 747

Formação da placa de Randall, 747

Outras condições promotoras da formação de cálculos, 747

Etapas de formação do cálculo renal, 747

Causas de litíase renal, 747

Formas clínicas de apresentação, diagnóstico e tratamento da litíase renal, 747

Litíase renal no pronto-socorro – apresentação, diagnóstico

e tratamento, 748

Litíase renal no ambulatório - apresentação, diagnóstico

e tratamento, 750

Tratamento urológico da litíase renal, 753

Referências bibliográficas, 754

Introdução

Litíase ou calculose renal, ou ainda, popularmente, "pedra nos rins", são concreções de cristais formadas no trato urinário. A rigor, esse termo não aporta em si um diagnóstico completo. À semelhança de outros termos, como artrite, edema ou febre, litíase renal, implica uma lista considerável de causas subjacentes. Logo, quando o médico faz o diagnóstico de litíase renal, ele deve ter em mente a necessidade de completar a investigação, descobrindo a condição ou doença, que é a sua verdadeira causa.

Existem diversas formas de apresentação clínica da litíase renal, variando desde efêmeros episódios de cólica renal sem maiores consequências, até casos associados a grave infecção do trato urinário (ITU) ou obstrução crônica do trato urinário que podem levar a perda definitiva da função renal. Dessa forma, o tratamento da litíase

renal deve não somente se restringir ao tratamento da crise de cólica renal aguda ou, quando indicado, à remoção do cálculo das vias urinárias. A adoção de medidas clínicas diagnósticas e terapêuticas para impedir a progressão e a recorrência dessa condição clínica são de suma importância.

Para maior compreensão desse assunto serão abordados em seções separadas os aspectos epidemiológicos, fatores de risco, mecanismos de formação de cálculos e formas de apresentação clínica, incluindo aspectos essenciais do diagnóstico e tratamento clínico e urológico do paciente com litíase renal.

Epidemiologia

Incidência, prevalência e recorrência

Litíase renal é uma das doenças mais comuns do trato urinário, apresentando elevadas taxas de incidência, prevalência e recorrência.

Estima-se em 0,5% a incidência anual de litíase na população geral de regiões como a América do Norte e a Europa, sendo relatado nas últimas décadas taxas de até 5,2% em regiões dos Estados Unidos. Tem pico de incidência entre 20 e 50 anos de idade, sendo mais frequente na etnia caucasoide e no sexo masculino (3 homens para 1 mulher). Estima-se que 10 a 25% dos adultos apresentarão ao menos um episódio sintomático de litíase renal até os 70 anos de idade.

Sua prevalência geral é estimada em torno de 12%, sendo maior em adultos do sexo masculino. É mais comum de ser observada em países desenvolvidos, provavelmente pela maior frequência de hábitos alimentares que incluem elevado consumo de sal e proteínas de origem animal. Também é encontrada com elevada frequência em regiões de clima quente. As explicações para essa observação seriam o aumento da concentração urinária em razão da maior perda insensível de água e do aumento da calciúria por causa da maior exposição da pele à luz solar, com consequente aumento da síntese de vitamina D.

As taxas de recorrência após um primeiro episódio de litíase atingem até 50% em 5 anos. Fatores ligados ao elevado risco de recorrência são: primeiro episódio com

idade baixa, história familiar positiva, litíase associada à ITU ou a outra doença subjacente.

Composição dos cálculos renais

Diversos solutos presentes na urina, como sódio, cálcio, ácido úrico, oxalato, assim como restos celulares e até mesmo metabólitos de medicamentos podem se cristalizar, dando origem aos cálculos renais. A deposição desses cristais orgânicos ou inorgânicos, amalgamados ou não a proteínas, pode aumentar isoladamente (cálculo de composição única) ou pode haver associação de diversos tipos de cristais (cálculo misto).

O cálculo mais comum é o composto por cálcio, na forma de oxalato de cálcio (mono ou di-hidratado), seguido por estruvita, ácido úrico e cistina (Figura 1).

Fatores associados ao desenvolvimento de litíase renal

Diversos fatores podem contribuir para a gênese da litíase renal (Quadro 1). Em termos gerais, são associados fatores que causam maior concentração da urina, seja por redução de solvente (p. ex., baixa ingestão de água) ou por aumento da concentração de solutos (p. ex., dieta rica em sal e proteínas, hipercalciúria).

A anamnese cuidadosa pode revelar informações valiosas, expondo outros fatores relacionados à litíase renal. Ela deve incluir o interrogatório sobre hábitos alimentares, profissão, cirurgias, hábitos intestinais, antecedentes familiares de doença renal, inclusive litíase renal. Não raro, doenças sistêmicas podem cursar com litíase renal, como é o caso de gota, hiperparatireoidismo, diabete melito, síndrome metabólica, acidose tubular renal e síndromes genéticas, como hiperoxalúria primária, doença celíaca, cistinúria e rins policísticos. O uso de medicamentos deve ser ativamente pesquisado. Por exemplo, fármacos muitas vezes considerados pelos pacientes como suplementos alimentares, como o ácido ascórbico (associado ao au-

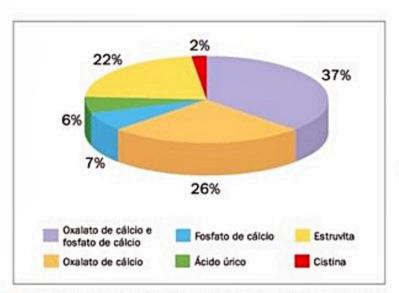


Figura 1. Distribuição por frequência dos tipos de cálculos renais de acordo com a composição química.

Fator	Exemplos		
Hábito alimentar	Baixa ingestão de água, dieta rica em sal, purinas, oxalato ou proteínas de origem animal		
Doença renal anatômica e/ou funcional	Rins policísticos, estenose de junção uretero-pielocalicial (JUP), rins em ferradura; acidose tubular renal		
Antecedentes familiares	Ocorrência de litíase renal em 40 a 60% dos familiares de 1º grau		
Profissão	Cozinheiro, padeiro, trabalhador de indústria siderúrgica e de cerâmica, profissões sedentárias		
Medicamentos	Indinavir, sulfadiazina, triantereno, vitamina D e análogos, vitamina C, salicilatos, probenicide		
Cirurgias/doenças intestinais	Síndrome do intestino curto, doença de Crohn		
Doenças sistémicas	Diabete melito, hipertensão arterial sistêmica gota, hiperparatireoidismo primário		
Infecção do trato	Bactérias produtoras de urease, como Proteus sp., Klebsiella		

mento de oxalato na urina), diuréticos ou vitamina D (levando a hipercalciúria), podem estar associados à litíase renal.

Fisiopatologia e causas de litíase renal

Mecanismos gerais

A formação de cálculos é o resultado da ocorrência isolada ou em conjunto dos seguintes mecanismos:

- A. Aumento na concentração urinária de solutos.
- B. Diminuição de inibidores da cristalização.
- C. Formação de cálculos associada a bactérias produtoras de urease.
 - D.Formação da placa de Randall.
- E. Outras condições promotoras da formação de cálculos.

O entendimento desses mecanismos constitui a base das ações diagnósticas e terapêuticas atualmente disponíveis.

Aumento na concentração urinária de solutos

Em geral, ocorre em razão de baixa ingestão de água, que é refletida por meio do volume urinário reduzido e coloração amarelo-escuro da urina ou, mais especificamente, por meio da análise da urina que revela elevação da densidade e osmolaridade urinárias. Em outras situações, o volume urinário é relativamente adequado, mas por conta de um distúrbio metabólico ou dieta inadequada (p.

ex., ingestão excessiva de purinas) ocorre aumento da concentração urinária de solutos. Em pacientes com litíase renal, é bastante comum encontrarmos a associação dos fatores baixa ingestão de água e hipercalciúria primária, levando ao aumento na concentração de solutos na urina.

Alguns desses solutos, como o sódio, a ureia e a creatinina, mantêm-se em solução mesmo que sua concentração urinária atinja valores elevados. Outros, como sais de cálcio, são pouco solúveis em água e tendem a formar precipitados sólidos. Por conta do fato de até 50% dos casos de litíase renal apresentarem hipercalciúria como uma das causas principais, a seguir a descreveremos com maiores detalhes.

A hipercalciúria idiopática é traduzida por um defeito na reabsorção tubular renal ou por absorção intestinal aumentada de cálcio. Nesses casos, geralmente os níveis de cálcio sérico e do hormônio da paratireoide (PTH) não sofrem alterações. Digno de nota, a reabsorção tubular de cálcio pode estar diminuída mesmo na ausência de um defeito tubular renal. Por exemplo, quando a taxa de ingestão de sódio é excessiva, ocorre maior excreção renal desse íon, a fim de manter o seu balanço. Como a reabsorção tubular de cálcio segue estreitamente a de sódio, a excreção de cálcio também aumenta, dando origem a hipercalciúria, indistinguível da hipercalciúria idiopática. Esse mecanismo constitui a base para uma das medidas adotadas na terapêutica da nefrolitíase: a limitação da ingestão de sódio.

A hipercalciúria também pode ser devida a outras causas, como o hiperparatireoidismo primário (que cursa com aumento do cálcio e PTH séricos), imobilização prolongada, neoplasias e doenças granulomatosas (p. ex., sarcoidose). Independentemente do mecanismo, o excesso de cálcio na urina pode levar à formação de precipitados. Nesses precipitados, o cálcio pode estar associado aos ânions fosfato (presente na maioria dos alimentos) e oxalato (endógeno ou exógeno).

Outros exemplos de aumento da concentração de solutos na urina implicados na gênese de cálculos são a hiperuricosúria, a hiperoxalúria e a cistinúria.

A hiperuricosúria aumenta o risco de desenvolver cálculos compostos por ácido úrico. É o que ocorre em alguns pacientes com gota, naqueles que ingerem uma dieta rica em purinas, nos portadores de certas deficiências enzimáticas ou ainda em pacientes com certos tipos de neoplasias durante períodos de lise tumoral. São três os mecanismos básicos por meio dos quais uma excreção aumentada de ácido úrico pode levar à formação de cálculos. O mais evidente deles é, sem dúvida, a formação direta de cristais. Um segundo mecanismo possível de formação de cálculos é a nucleação: a formação de pequenos agregados que serve de base para a precipitação de outros sais, principalmente oxalato e fosfato de cálcio, formando um cálculo misto. A presença de ácido úrico na urina pode ainda facilitar o desenvolvimento de cálculos por meio de um terceiro mecanismo: a formação de complexos com inibidores da cristalização, como mucopolissacárideos.

Embora a hiperuricosúria seja por si só litogênica, nem todos os portadores de cálculos de ácido úrico apresentam uma excreção urinária excessiva desse composto. É possível a formação de cálculos de ácido úrico puro na presença de taxas normais de excreção de ácido úrico. Isso ocorre em pacientes com pH urinário ácido em torno de 5.

A hiperoxalúria é decorrente de uma produção e/ou absorção intestinal aumentada de oxalato. Este, por não ser catabolizado, deve necessariamente ser eliminado por excreção renal. Três tipos de anomalia podem resultar em hiperoxalúria:

 A. Deficiências enzimáticas, de origem genética, que aumentam a taxa de formação de oxalato.

B. Doenças intestinais associadas a má-absorção de gorduras, como a doença de Crohn, doença celíaca, cirurgias bariátricas, que acabam resultando em um aumento na capacidade intestinal de absorver oxalato.

C. Consumo exagerado de alimentos contendo oxalato, como espinafre, beterraba, chocolates, chá preto, entre outros, ou precursores do oxalato, como o ácido ascórbico, principalmente quando ingerido em altas doses como "complemento dietético".

A cistinúria é uma doença rara, com herança de padrão autossômico recessivo, na qual há um grave defeito na reabsorção tubular da cistina e de vários outros aminoácidos. Embora as mutações genéticas responsáveis pelo defeito de transporte tenham sido determinadas, não foram ainda elucidadas as razões pelas quais as taxas de excreção desses aminoácidos são tão altas. Quase todos os aminoácidos cujo transporte está alterado na cistinúria são altamente solúveis e não tendem a formar precipitados. A cistina, no entanto, tem solubilidade limitada e forma cálculos com facilidade, especialmente em condições de pH ácido. Os cálculos assim formados são radiopacos em decorrência da presença de enxofre na molécula de cistina, tendem a crescer por agregação e podem adquirir grandes dimensões, provocando obstrução urinária grave, semelhante à observada com cálculos de estruvita (ver adiante). Por conta da baixa prevalência da cistinúria, os cálculos de cistina representam menos de 1% do total de cálculos urinários. No entanto, essa porcentagem é bem maior quando consideramos apenas os pacientes pediátricos, nos quais predominam as causas hereditárias de nefrolitíase.

Diminuição de inibidores da cristalização

A deficiência de inibidores de precipitação de solutos, como citrato, magnésio e macromoléculas (proteína de Tamm-Horsfall, nefrocalcina, entre outros), é fator importante na gênese dos cálculos urinários. Essas substâncias em concentrações adequadas evitam a precipitação de solutos.

A mais importante delas é o ânion citrato presente em diversos alimentos. De fato, a hipocitratúria é um dos fatores de risco mais importantes para a formação de cálculos urinários. O citrato tem afinidade relativamente alta pelo cálcio, mas, diferentemente do oxalato e do fosfato, não forma precipitados com o cálcio e sim complexos solúveis. A ligação do citrato com o cálcio tem assim o efeito de subtrair da solução urinária íons cálcio, que de outra forma poderiam precipitar com fosfato ou com oxalato.

Outro elemento de defesa contra a formação de cálculos urinários é o íon magnésio. O magnésio tende a formar complexos solúveis com o oxalato, retirando este último da solução, embora a afinidade dessa ligação seja baixa. O magnésio pode também inibir a absorção intestinal de oxalato, reduzindo, portanto, sua excreção urinária. Sabe-se que pacientes com baixa excreção urinária de magnésio apresentam risco relativamente elevado de desenvolver nefrolitíase.

Algumas substâncias, como os pirofosfatos, glicosaminoglicanos e nefrocalcina, além da proteína de Tamm--Horsfall, produzida e excretada nos túbulos renais, também exercem um efeito protetor contra o desenvolvimento de cálculos urinários. Esses compostos agem dificultando a agregação de íons como cálcio e oxalato, impedindo sua precipitação.

Formação de cálculos por bactérias que produzem urease

Outro mecanismo que causa a formação de cálculos é ligado a bactérias que produzem urease (p. ex., Proteus sp., Klebsiella sp., Serratia sp., Pseudomonas sp., Ureaplasma sp. e Citrobacter sp.). A urease resulta na formação de íons amônia e pH urinário alcalino, facilitando assim a combinação de cristais de fosfato com amônia, magnésio e cálcio. Esses compostos se precipitam e formam o cálculo de estruvita.

Esse tipo de cálculo apresenta crescimento rápido e é conhecido também com a denominação de cálculo "coraliforme", por ocupar a pelve e os renais, originando um formato semelhante a corais marinhos. Em princípio, a Escherichia coli, bactéria frequentemente encontrada na infecção do trato urinário, não é produtora de urease.

Formação da placa de Randall

A placa de Randall é definida como concreções de fosfato de cálcio recobrindo o uroepitélio da pelve dos cálices renais. Acredita-se que sua origem se dê a partir dos ramos finos das alças de Henle, nos quais cristais de fosfato de cálcio são precipitados e sofrem protrusão, por meio do interstício, até o uroepitélio. Nessa região, formam placas que servirão como nicho para a agregação de outros cristais e crescimento de cálculos. Outra hipótese sobre a gênese das placas de Randall foi proposta por Stoller et al., que relacionaram o processo de aterosclerose e lesão dos vasa recta como origem dessas placas.

Outras condições promotoras da formação de cálculos

Atuando como fator promotor, destaca-se o pH urinário alcalino. Em pH ácido, o fosfato de cálcio é muito mais solúvel do que em pH neutro ou alcalino. Desse modo, a formação de cálculos de fosfato de cálcio em urina ácida é difícil, especialmente se a excreção de citrato estiver em níveis adequados. Quando a urina se torna persistentemente alcalina, como ocorre nas deficiências de acidificação urinária ou ITU, observa-se o efeito oposto, a precipitação de fosfato de cálcio.

A precipitação de oxalato de cálcio é pouco influenciada pelo pH urinário e, portanto, continua a ocorrer mesmo que a urina esteja ácida. Consequentemente, a maior parte dos cálculos urinários contém oxalato de cálcio, enquanto a formação de cálculos puros de fosfato de cálcio é mais rara e, em geral, restrita àquelas situações em que o pH da urina mantém-se persistentemente neutro ou alcalino.

Etapas de formação do cálculo renal

Como resultado da ação isolada ou associada dos mecanismos descritos anteriormente, a formação de cálculos segue duas etapas principais: nucleação e agregação.

A nucleação marca o início do processo de formação de um cálculo renal e em geral ocorre quando a urina está supersaturada com cristaloides contendo íons livres. Esses íons livres combinam-se de forma homogênea (íons similares, formando um cristal específico) ou heterogênea (íons distintos e outras substâncias urinárias, como restos de células epiteliais, formando um cristal dissimilar). Por exemplo, cristais de oxalato de cálcio podem se nuclear ao redor de cristais de ácido úrico, formando uma nucleação heterogênea.

A seguir, vários pequenos cristais começam a se ligar, constituindo a fase denominada de agregação. Com a manutenção de fatores que propiciam esse processo, ocorre o crescimento do cálculo.

Causas de litíase renal

O Quadro 2 sumariza as principais causas de litíase renal. Para facilitar a compreensão, foram divididas de acordo com os principais mecanismos geradores de litíase renal.

Formas clínicas de apresentação, diagnóstico e tratamento da litíase renal

A litíase renal pode apresentar-se de diferentes maneiras. Contudo, o paciente apresentará sinais e sintomas que podem ser agrupados em três grupos:

A. Manifestações causadas pelo próprio cálculo.

 B. Manifestações decorrentes de complicações causadas pelos cálculos renais.

C.Manifestações relativas a doença subjacente que predispõe a litíase renal.

Outra forma de abordar as apresentações clínicas da litíase renal é baseada no local que o paciente procura assistência (i. e., no pronto-socorro ou ambulatório). Em geral, no pronto-socorro, o paciente apresenta-se com cólica renal aguda, associada ou não a hematúria macroscópica, obstrução do trato urinário, ou com infecção do trato urinário (ITU). No ambulatório, o paciente apre-

Mecanismo	Causa
Aumento na concentração	Redução da ingestão ou aumento de
urinária de solutos	perdas de água
	Hipercalciúria
	Hipercalciúria absortiva primária
	Hiperparatireoidismo primário
	Imobilização prolongada
	Dieta rica em sal, proteínas e ácidos
	Desordens monogenéticas
	Hiperoxalúria
	Excesso de oxalato na dieta
	Hiperoxalúria primária tipo I e II
	Doença inflamatória intestinal
	Hiperuricosúria
	Excesso de purinas na dieta
	Doenças mieloproliferativas
	Defeitos enzimáticos
	Drogas uricosúricas
	Excreção renal primária (genética)
	Cistinúria
	Mutações congênitas de
	transportadores de aminoácidos
	dibásicos
Redução de inibidores da	Hipocitratúria
cristalização	Acidose tubular renal distal
DEMIESTEDATE OF THE STATE OF TH	Carga elevada de ácidos
Produção de urease e pH	Infecção do trato urinário por germes
urinário alcalino	produtores de urease

senta-se com litíase renal como achado ocasional de exame de rotina, para investigação de hematúria microscópica ou de disfunção renal crônica. A seguir, serão descritas essas formas de apresentação clínica, incluindo aspectos de diagnóstico e tratamento.

Litíase renal no pronto-socorro – apresentação, diagnóstico e tratamento

No pronto-socorro, o médico que atende o paciente com suspeita de litíase renal deve estar focado em primeiro lugar na confirmação da hipótese diagnóstica; segundo, deve-se responder às seguintes questões: Existe obstrução do trato urinário? Existe infecção associada? Existe disfunção renal associada? Simultaneamente à procura dessas respostas, o tratamento da cólica renal aguda deve ser instituído para controle dos sintomas. A investigação dos mecanismos que propiciaram a formação do cálculo geralmente é realizada após a alta, no ambulatório.

As manifestações clínicas são variáveis, dependendo do tamanho e do número de cálculos, da localização e do grau de obstrução. As formas mais comuns de apresentação no pronto-socorro são cólica renal aguda e hematúria, sendo a ITU e a lesão renal aguda encontradas com menor frequência. O paciente pode referir antecedentes pessoais ou familiares de litíase ou também pode apresentar alguns fatores de risco que vão facilitar o diagnóstico (Quadro 1).

A apresentação clássica é a cólica renal, cujo mecanismo desencadeante é a obstrução, em geral aguda, do fluxo urinário que gera aumento da pressão intraluminal e distensão da cápsula renal, acompanhada da contração da musculatura ureteral. A cólica renal caracteriza-se por dor importante no flanco ou região lombar, com irradiação para bexiga, testículos ou grandes lábios, podendo ser acompanhada de hematúria macroscópica, disúria, náuseas e vômitos. Um quadro de íleo-paralítico pode se desenvolver; por vezes a dor é tão intensa que mimetiza quadro de abdome agudo, como causado por úlceras perfuradas, apendicite aguda, diverticulite aguda e dissecção de aorta, que, aliás, são importantes diagnósticos diferenciais que devem ser descartados.

Cabe lembrar que existem outras causas de cólica ureteral, como por coágulos e na necrose de papila renal. Disúria também é um sintoma associado comumente relatado. Oligúria ou anúria podem estar presentes nos casos de obstrução parcial ou total, respectivamente, embora exista uma parcela de pacientes assintomáticos, mesmo com obstrução ao fluxo urinário.

Ao exame físico, o paciente pode encontrar-se com fácies de dor, pálido, taquicárdico, às vezes hipertenso. A febre pode acompanhar os casos de litíase renal associada a infecção urinária. A punho-percussão da região costovertebral pode ser dolorosa. Para o diagnóstico diferencial de dor abdominal causada por dissecção de aorta, é importante aferir a pressão e o pulso nos quatro membros para detecção de assimetrias. A ausculta da região da aorta abdominal e da projeção das artérias renais pode revelar a presença de sopros nos casos de dissecção da aorta.

Diante de uma história clínica e exame físico compatíveis com litíase renal, solicitam-se exames subsidiários como: hemograma completo, ureia, creatinina, potássio e urina tipo I. A presença de hematúria pode refletir a passagem do cálculo pelas vias urinárias. Leucocitúria, às vezes com nitrito positivo e bactérias, sugere infecção urinária, que poderá ser confirmada posteriormente com a urocultura. A elevação de ureia, creatinina e potássio pode sugerir obstrução do trato urinário, aguda ou crônica.

Os exames de imagem são fundamentais para a confirmação do diagnóstico de litíase. A radiografia simples de abdome pode ser útil no contexto de emergência, embora a falta de preparo intestinal seja um fator limitante. Qualquer opacificação nas áreas de projeção dos rins, ureteres e bexiga, em contexto clínico pertinente, deve ser atribuída a cálculos radiopacos. A maioria dos cálculos são radiopacos, o que permite ao médico com relativa experiência confirmar o diagnóstico (Quadro 3). É preciso estar atento a outras condições que simulam cálculos renais, como cálculos em vias biliares, calcificação de linfonodos mesentéricos, calcificações pancreáticas, calcificações renais e flebólitos. Cálculos de tamanho reduzido, ou sobrepostos a estruturas ósseas podem não ser visualizados.

Oxalato de cálcio	Radiodenso, forma arredondada
Ácido úrico	Radiolucente, forma arredondada ou irregular
Estruvita	Radiodenso, forma irregular
Cistina*	Radiodenso, forma irregular

A ultrassonografia de rins e vias urinárias pode detectar não somente a presença de cálculos, mas também a ocorrência de dilatação pielocalicial, o que sugere obstrução. Todos os cálculos podem ser visualizados por ultrassonografia, mas certas regiões do trajeto do ureter podem ser de difícil acesso para avaliação. Constitui-se um bom teste de screening para gestantes por não usar radiação. Tem boa sensibilidade para o diagnóstico de obstrucão do trato urinário.

A tomografia computadorizada helicoidal (TC-h) atualmente é o teste de escolha por apresentar alta sensibilidade e especificidade, mas nem todos os serviços de emergência dispõem do exame. Note-se que o uso de modalidades combinadas - radiografia simples de abdome e ultrassonografia - parece apresentar resultados semelhantes em termos diagnósticos quando comparados ao uso isolado de TC-h.

Na grande maioria das vezes a TC-h não necessita do uso de contraste intravenoso. O uso de contraste pode ser necessário, por exemplo, na suspeita de cálculos de indinavir, que são radiolucentes e podem causar mínimos sinais de obstrução.

Em geral, a TC-h permite detectar não só o cálculo, mas também o ponto e o grau de obstrução. Tem a vantagem adicional de não necessitar de preparo intestinal para sua realização e a desvantagem do custo, exposição a radiação e disponibilidade restrita.

A seguir, observa-se a comparação entre as modalidades de exames de imagem para o diagnóstico de litíase renal quanto à sensibilidade e especificidade de cada método (Tabela 1).

Geralmente, um episódio agudo de cólica renal pode ser manejado de forma conservadora com medicações intravenosas. O controle da dor pode ser realizado com anti-inflamatórios não hormonais (AINH) e às vezes com drogas mais potentes, como meperidina e morfina. Os AINH também agem diminuindo o edema e o processo inflamatório local.

Antiespasmódicos ureterais, como brometo de n-butilescopolamina, também podem ser empregados. Embora o uso de AINH traga benefícios na cólica renal aguda, deve-se lembrar que pode diminuir a filtração glomerular e agravar uma disfunção renal preexistente, além do risco de sangramentos digestivos.

Quando há suspeita clínica de cálculo de ácido úrico puro, confirmada por exames de imagem (p. ex., não de-

■ Tabela 1. Comparação entre as modalidades de exames de imagem para o diagnóstico de litíase renal quanto a sensibilidade e especificidade de cada método

Localização	Método			
	Rx	USG	Urografia	TC-h
Renal Sensibilidade	70-95%	70-95%	>99%	>99%
Ureteral Sensibilidade Especificidade	54-69% 67-82%	64-87% 92-94%	73% < 58%	96-97% 100%

Ric radiografia simples de abdome; TC-h: tomografia computadorizada helicoidal; USG: ultrassonografia.

tectado à radiografia simples de abdome por ser radiolucente, porém, detectado à USG), pode-se alcalinizar a urina com citrato de potássio com o intuito de dissolver o cálculo. Vale lembrar que essa conduta deve ser feita com cautela, pois em casos de ITU associada e em pacientes com cálculos de estruvita o quadro clínico pode ser agravado.

O paciente com episódio de cólica renal aguda não deve ser hiper-hidratado, pois isso gera aumento do fluxo urinário e elevação da pressão intratubular, o que pode causar ainda mais dor. Por outro lado, pacientes que se apresentam desidratados em razão de vômitos ou impossibilidade de ingestão de líquidos pela dor intensa, podese usar solução fisiológica a 0,9% intravenosa para hidratação.

O paciente deverá ser internado em casos de litíase renal com ITU associada (suspeitada por febre, leucocitose, disúria, leucocitúria, nitrito e bactérias na urina tipo I). Em geral, inicia-se antibioticoterapia empírica (p. ex., ceftriaxona 1,0 g a cada 12/12 horas), com colheita prévia de urocultura.

Outras indicações de internação hospitalar são a dor de difícil controle, hematúria macroscópica intensa e obstrução do trato urinário (com ou sem disfunção renal). Nesses casos, deve-se consultar o médico urologista para avaliar a possibilidade de remoção do cálculo ainda durante o episódio agudo ou outras medidas pertinentes (Tabela 2). Na presença de hematúria macroscópica, deve-se considerar a suspensão do uso de medicamentos como varfarina, ácido acetilsalicílico, heparina e derivados, além de solicitar a dosagem de plaquetas e coagulograma. Às vezes, faz-se necessário a sondagem vesical de demora, de irrigação com solução fisiológica 0,9% fria (~15°C) para reduzir a formação de coágulos e a consequente obstrução do trato urinário.

Uma parte dos pacientes que se apresentam ao prontosocorro com cólica renal aguda não apresentam as complicações descritas acima e melhoram rapidamente com o manejo conservador (i.e., analgesia, anti-inflamatórios, antiespasmódicos e orientações gerais). Estudos demonstram que pacientes acompanhados por especialistas frequentemente têm as taxas de recorrência reduzidas, motivo pelo qual deve-se referenciar ao nefrologista o paciente após um episódio de cólica renal aguda.

Como últimas recomendações, nesse período do tratamento não se deve orientar o consumo excessivo de água, pois a hiper-hidratação nessa fase pode precipitar novo episódio doloroso. Deve-se orientar o paciente a guardar os cálculos eliminados para posterior análise, se necessário.

Litíase renal no ambulatório – apresentação, diagnóstico e tratamento

No consultório, o médico geralmente receberá pacientes com litíase renal por conta dos seguintes motivos: após um episódio agudo de cólica renal, diagnóstico de litíase em achado de exame de rotina, após a eliminação espontânea de cálculo, nos casos de investigação de hematúria ou ainda na investigação de insuficiência renal.

Nesse contexto, a atenção deve ser concentrada em:

A. Diagnosticar a causa da formação dos cálculos (i. e., condição e/ou doença subjacente propiciadora).

B. Definir se existe indicação de remoção do cálculo.

C.Considerar a presença de má-formação do trato urinário que predisponha a formação de cálculos (principalmente quando a doença é recorrente sempre em um mesmo rim ou parte do ureter).

Em caso de obstrução do trato urinário, mesmo quando unilateral ou de longa data, deve-se programar a desobstrução do trato urinário no menor tempo possível.

Pacientes adultos com fatores de risco clássicos que experimentaram um primeiro episódio de cólica renal aguda, sem disfunção renal ou ITU associadas, de fácil manejo clínico, não necessitam de investigação extensa, segundo alguns especialistas. Por outro lado, pacientes com alto risco de recorrência (meia-idade, homens brancos e com história familiar), aqueles com cálculos compostos de cistina, ácido úrico, fosfato de cálcio ou estruvita, estados de diarreia crônica ou má absorção, fraturas ósseas patológicas ou osteoporose, ITU, idade inferior a 20 anos ou gota necessitam de uma investigação completa.

A investigação começa com anamnese e exame físico. A anamnese deve ser dirigida no sentido de encontrar uma etiologia sistêmica para litíase, abordar aspectos dietéticos, atividade profissional ou recreativa do paciente, uso de medicamentos, além da história familiar (Quadro 1). Por exemplo, uma síndrome disabsortiva manifesta por diarreia, cólicas abdominais e perda de peso pode corresponder a doença de Crohn, que está relacionada com litíase renal por oxalato.

Pacientes com história de crise de gota e tofos gotosos ao exame físico podem possuir litíase por ácido úrico. A presença de sonda vesical de demora deve ser valorizada por sua relação com ITU e cálculos de estruvita.

Dados como o número de cálculos, envolvimento de um ou ambos rins, frequência dos episódios de cólica renal, idade de aparecimento do primeiro episódio e a presença de ITU são importantes, pois ajudam a caracterizar o processo e podem orientar o diagnóstico e o tratamento. Também merece atenção especial o aparecimento de cálculos em crianças ou jovens que deve ser sempre investigado, pois nessas faixas etárias podem ser encontrados cálculos de cistina e oxalato em decorrência da hiperoxalose primária.

O histórico de intervenções urológicas e a resposta a esses procedimentos podem sugerir a composição do cálculo. Cálculos de cistina, por exemplo, não respondem bem a litotripsia. Outro dado interessante é a recorrência de litíase em um mesmo rim, o que pode nos sugerir alguma má-formação congênita, como estenose de junção ureteropielocalicial (JUP) ou megacálice.

O interrogatório alimentar deve incluir a quantidade e o tipo de líquido ingerido ao longo do dia, o consumo de sódio, proteínas e purinas, além do uso de suplementos alimentares e condimentos. É frequente o paciente referir que não consome muito sal, mas às vezes o faz de forma indireta, por meio do consumo de alimentos industrializados com alto teor de sódio como embutidos (salsicha, salame, presunto), conservas (azeitonas, picles), entre outros.

Novamente, o uso de medicamentos deve ser questionado, já que alguns podem estar envolvidos na gênese de cálculos. Entre eles, os mais comuns são: diuréticos de alça e vitamina D (hipercalciúria), salicilatos, indinavir, aciclovir, triantereno, sulfadiazina, probenicide, acetazolamida e anfotericina B (associados com nefrocalcinose).

Exames bioquímicos gerais devem ser colhidos para investigação, sendo eles: hemograma, sódio, potássio, cloro, pH e bicarbonato, ureia e creatinina, ácido úrico, cálcio e fósforo. Com relação ao cálcio, quando esse estiver elevado ou no limite superior do valor de referência, devemos pensar nos diagnósticos diferenciais de hiperparatireoidismo primário, neoplasias e sarcoidose, além do uso de medicações como vitamina D.

A combinação de acidose metabólica com pH urinário alcalino pode sugerir acidose tubular renal que está associada à nefrolitíase e à nefrocalcinose.

São importantes exames como urina I, urocultura e urina de 24 horas com dosagens de sódio, potássio, creatinina, ácido úrico, magnésio, cálcio, citrato e oxalato. No exame de urina I, a densidade elevada pode refletir uma urina concentrada por baixa ingestão de líquidos. O pH elevado é encontrado nos pacientes com cálculo de estruvita ou fosfato de cálcio, enquanto pH baixo pode ser encontrado naqueles com litíase por ácido úrico ou oxalato de cálcio. Na análise do sedimento urinário, cristais hexagonais são altamente sugestivos de cistinúria.

Em pacientes com suspeita de cálculos de estruvita (principalmente aqueles com história de infecção do trato urinário, pH urinário acima de 6,5, bactérias na urina I), deve-se solicitar urocultura com identificação do agente, mesmo que a contagem de colônias for inferior a 100.000 unidades por mililitro, porque a produção de urease pode ocorrer com contagens de bactérias mais baixas.

A coleta de urina de 24 horas deve ser realizada em mais de uma ocasião (em geral três vezes, com o paciente fora da crise de cólica renal aguda) e com o paciente consumindo sua dieta habitual. Ele deve ser instruído no dia da coleta a desprezar a primeira micção matinal e, a partir de então, guardar todo o volume urinário até o dia seguinte, incluindo a primeira micção desse dia. Para assegurar que todo o volume foi coletado, pode-se dosar a creatinina urinária de 24 horas. Valores inferiores a 20 mg/ kg para homens e 15 mg/kg para mulheres sugerem coleta incompleta. Faz-se exceção a essa regra pacientes idosos, mal nutridos ou aqueles com pouca massa muscular, associada a menor produção endógena de creatinina.

Duas informações adicionais importantes podem ser obtidas com a coleta de urina de 24 horas: volume urinário e sódio urinário. Com esses dados podemos estimar a quantidade de água ingerida e a quantidade de sódio consumida pelo paciente, já que o metabolismo do sódio encontra-se em balanço. Por exemplo, uma dosagem de sódio de 308 mEq em 24 horas significa uma ingestão de 18 gramas de sódio (17 mEq de sódio = 1 grama de sódio) (i. e., um valor bastante elevado que contribui para a elevação da calciúria, conforme comentado anteriormente).

Os valores de referência para as dosagens de urina de 24 horas se prestam não só para o diagnóstico do distúrbio metabólico, mas também para controle do tratamento. A Tabela 2 mostra os valores ideais em urina de 24 horas para o diagnóstico e o tratamento de pacientes com litíase renal.

Cabe ressaltar que as amostras de urina de 24 horas devem ser colhidas em frascos com conservante ácido para cálcio, oxalato e citrato, e conservante alcalino para ácido úrico, para evitar a precipitação dos sais.

Todo paciente deve ser instruído a guardar os cálculos expelidos, quando possível, para posterior análise; as chances de recuperação do cálculo estão aumentadas durante um episódio de cólica ureteral ou após procedimentos urológicos como a litotripsia e a retirada do cálculo por via endourológica. A análise do cálculo pode trazer subsídio adicional para definir a anormalidade metabólica subjacente e orientar o tratamento.

Com relação aos exames de imagem para diagnóstico e acompanhamento de tratamento, geralmente utili-

Tabela 2. Valores de referência em urina de 24 horas para o

diagnóstico e tratamento de pacientes com litíase renal

Volume urinário* > 2-2,5 L

Ácido úrico < 800 mg em homens
< 750 mg em mulheres

Cálcio < 300 mg em homens
< 250 mg em mulheres
< 4 mg/kg em crianças

Oxalato < 40 mg

Cistina** < 243 mg/L

Citrato

Sódio

> 320 mg

<3,0 g (< 51 mEq)

zam-se USG, radiografia simples de abdome, TC-h, urografia excretora e a renografia isotópica com diurético.

Quando há suspeita de obstrução urinária, o USG deve ser realizado, pois apresenta alta sensibilidade (90%) e especificidade para o diagnóstico de hidronefrose. Além disso, é um exame não invasivo, de baixo custo e pode ser repetido frequentemente mesmo em pacientes com insuficiência renal aguda.

O USG pode determinar o tamanho e a forma dos rins, a presença de dilatação na pelve e nos cálices e demonstrar o afilamento do córtex em casos de hidronefrose grave. Note-se que a medida do espessamento do parênquima renal serve como um marcador indireto da duração da obstrução. Quando a espessura do parênquima renal está reduzida, indica obstrução de longa duração. Porém, existem relatos de recuperação parcial da função renal após a desobstrução, mesmo naquelas de longa data.

Combinado à radiografia de abdome simples, o USG tem sensibilidade de 78% para identificação de cálculo urinário obstrutivo.

A TC-h é bastante utilizada, principalmente nos casos em que o USG e a radiografia simples não identificaram o local da obstrução, ou para auxílio na programação de uma intervenção urológica. A TC-h tem a vantagem de detectar uma dilatação do sistema urinário sem o uso de contraste. É muito útil em delimitar órgãos pélvicos (bexiga e próstata), bem como demonstrar anormalidades (distensão ou obstrução de bexiga) secundárias ao aumento da próstata. A TC-h é excelente para determinar causas intrínsecas, com sensibilidade para litíase ureteral de 100%, e extrínsecas de obstrução, como fibrose retroperitoneal, linfadenopatia e hematoma. Esse exame também pode detectar patologias extraurinárias e estabelecer causas de dor não urogenitais.

A urografia intravenosa, ou pielografia intravenosa, está indicada nos casos de suspeita de obstrução do trato urinário superior em pacientes com função renal normal, não alérgicos ao contraste e mulheres não gestantes. Esse exame pode fornecer dados anatômicos e funcionais, particularmente do ureter, e a localização da obstrução. Por conta da nefrotoxicidade do material utilizado para contraste, especialmente em pacientes de alto risco como diabéticos e renais crônicos, esse exame tem sido substituído por outros exames complementares como USG e TC-h. Porém, por conta da alta capacidade de detectar o local da obstrução em uma significativa porção de casos e da capacidade de descrever a anatomia do trato urinário, ele ainda continua sendo um método útil para o diagnóstico.

A renografia isotópica e com diurético apresenta 90% de sensibilidade para realizar o diagnóstico de obstrução do trato urinário superior. É também altamente específica, embora a dilatação da pelve renal ou do ureter em razão de causas não obstrutivas pode resultar em diagnóstico falso-positivo. Não tem utilidade na urgência, pois demanda tempo e não faz diagnóstico etiológico.

A renografia isotópica e com diurético é utilizada para diferenciar a dilatação com obstrução da dilatação sem obstrução. Após a infusão do agente radioisotópico, é

^{*} Na cistinúria é recomendado um volume urinário em torno de 4 L por dia.

^{**} A medição da concentração urinária da cistina para monitorar o tratamento em geral é imprecisa, pois mede tanto a cistinúria livre quanto a ligada a compostos. O ideal é utilizar métodos de detecção exclusivos de cistina livre.

administrado um diurético de alça (furosemida). No caso de dilatação com obstrução, após a administração do diurético não ocorre aumento da excreção urinária do radioisótopo.

Finalmente, em posse desses dados de anamnese e exame físico, exames laboratoriais de sangue e urina, exames de imagem e análise do cálculo, o médico pode determinar a programação terapêutica geral e individualizada para cada distúrbio metabólico subjacente.

Muitas vezes, o paciente apresenta mais de um distúrbio metabólico associado, por exemplo, hipercalciúria e hipocitratúria, ou hipercalciúria e hiperuricosúria. Nesses casos, o tratamento deve ser dirigido para todos os distúrbios encontrados. O Quadro 4 sumariza os principais distúrbios metabólicos encontrados e as respectivas condutas terapêuticas.

Entre as orientações dietéticas gerais, deve-se incluir a recomendação de ingestão de líquidos, predominantemente água, para resultar em um volume urinário entre 2 a 2,5 L por dia. Essa medida reduz a concentração urinária de solutos e a cristalização. A ingestão de suco de laranja ou limão ajuda a aumentar a excreção urinária de citrato. O consumo moderado de café, chá ou vinho parece reduzir o risco de litíase em mulheres. Atividade física regular pode reduzir a formação de cálculos renais, embora o mecanismo exato não seja compreendido.

A restrição do consumo de sal reduz a excreção urinária de cálcio e deve ser encorajada em pacientes com hipercalciúria, porém o seu valor ideal não é exatamente conhe-

Quadro 4. Principais distúrbios metabólicos encontrados em pacientes com litíase renal e as respectivas condutas terapêuticas ambulatoriais

Distúrbio principal	Tratamento
Hipercalciúria	Restrição de sódio e proteínas de origem animal na dieta; orientar consumo de cálcio de 1.000 mg/dia; tratar hipocitratúria e hiperuricosúria associadas; considerar uso de diuréticos tiazídicos* (hidroclorotiazida ou clortalidona); considerar a suspensão de vitamina D e análogos
Hiperuricosúria	Restrição de purinas da dieta; uso de alopurinol em situações de hiperuricemia; tratar hipocitratúria associada; em pacientes com hiperuricosúria e litíase por acido úrico pode-se tentar a alcalinização urinária com citrato de potássio*
Hipocitratúria	Aumentar consumo de alimentos ricos em citrato; usar citrato de potássio*
Hiperoxalúria	Restrição de alimentos que contêm oxalato; carbonato de cálcio, magnésio e piridoxina podem ser utilizados; tratar doenças intestinais disabsortivas; suspender uso de ácido ascórbico; ortofosfato; transplante renal e/ou hepático podem ser necessários na hiperoxalúria primária grave
Cistinúria	D-penicilamina, tiopronina e captopril podem ser usados

Monitorar os níveis séricos de potássio durante o tratamento.

cido. Em pacientes hipertensos, recomenda-se uma ingestão de sal inferior a 5 g por dia, e acredita-se que esse nível de ingestão deve ser compatível com um hábito saudável aplicável à maioria dos pacientes com litíase renal.

A cada consulta o médico pode monitorar o consumo de sal por meio da dosagem de sódio urinário em 24 horas, além de reforçar a importância dessa medida. O consumo de alimentos industrializados com alto teor de sódio deve ser evitado. Entre esses alimentos destacam-se: mostarda, shoyu, extrato de tomate, conservas de milho, azeitonas, palmito, embutidos como mortadela e salame, alimentos conservados na salmoura como bacalhau e carne seca e temperos prontos.

Ainda em relação aos pacientes com hipercalciúria, o uso de diuréticos tiazídicos, como a hidroclorotiazida (dose inicial de 12,5 mg/dia), ou a clortalidona (dose inicial de 25 mg/dia) pode reduzir a calciúria. O paciente deve ser orientado a aumentar o consumo de alimentos com potássio, com o intuito de prevenir a hipocalemia, além da recomendação de dosar o nível sérico de potássio após 10 dias do início do tratamento com diurético tiazídico. Além disso, é recomendável para os pacientes com hipercalciúria idiopática a investigação de osteopenia e osteoporose por meio da realização da densitometria óssea, visto que essas complicações são passíveis de tratamento específico.

Existem evidências de que o consumo de proteínas por alguns grupos de pacientes (principalmente os com hipercalciúria ou hiperuricosúria) deve ser restrito a 0,8 a 1,2 g de proteína animal por quilograma de peso do paciente a cada dia. O metabolismo de certos aminoácidos pode gerar a produção de íons sulfato, o que causa a liberação de íons cálcio pouco solúveis na urina. A ingestão de proteína animal também aumenta a carga filtrada de cálcio, levando a hipercalciúria, além de causar acidose metabólica e reduzir o pH urinário. Isso diminui a excreção de citrato urinário, aumenta a uricosúria e propicia a formação de cálculos de ácido úrico.

A recomendação atual para ingestão de cálcio deve ser em torno de 800 a 1.200 mg por dia para pacientes com litíase renal. A restrição do consumo de cálcio em pacientes com litíase no passado era um equívoco comum. Atualmente, sabe-se que não deve haver restrição de cálcio, nem mesmo naqueles pacientes com hipercalciúria. O estudo de Curhan et al. demonstrou que a incidência de formação de cálculos em homens saudáveis foi 34% menor entre aqueles com elevada ingestão de cálcio (> 1,3 g/dia), comparado com pacientes com ingestão inferior a 0,5 g/dia. A explicação para esse fato é que a falta de cálcio no lúmen intestinal leva a um aumento da absorção de oxalato, levando a hiperoxalúria secundária.

Pacientes que apresentam hiperuricosúria devem restringir o consumo de alimentos com alto teor de purinas, como miúdos e vísceras, frutos do mar, sardinha, bacon, bacalhau, espinafre, couve-flor, feijões e aspargos. Nem todos os pacientes com hiperuricosúria vão apresentar cálculos de ácido úrico, conforme vimos anteriormente. No entanto, naqueles com hiperuricosúria e com litíase por ácido úrico, pode-se alcalinizar o pH urinário, visto que o ácido úrico torna-se mais solúvel em um pH urinário em torno de 6,5-7. Com o uso de citrato de potássio (p. ex., Litocid®) (que também leva a alcalinização urinária), podemos não só prevenir a formação de novos cálculos, como causar a dissolução de cálculos já existentes. Pode-se iniciar com doses em torno de 40-50 mmoL/ dia em doses fracionadas e posteriormente titular a dose para atingir um pH urinário em torno de 6,5 a 7. Não devemos alcalinizar a urina acima desses valores para não causar a precipitação de fosfato de cálcio.

Em situações de catabolismo celular intenso que causam aumento do nível de ácido úrico sanguíneo (p. ex., neoplasias hematológicas, síndrome de lise tumoral), podemos prescrever alopurinol na dose inicial de 100 mg por dia. Deve-se lembrar que estados de diarreia crônica devem ser investigados e tratados porque causam depleção de bicarbonato e, consequentemente, redução do pH urinário, propiciando a formação de cálculos de ácido úrico e fosfato de cálcio.

Todo paciente com litíase renal deve ter os níveis de citrato urinário de 24 horas aferido em mais de uma ocasião. Estão indicados medicamentos como citrato de potássio, além de alimentos ricos em citrato, como sucos de laranja ou limão.

Às vezes, é comum identificarmos pacientes portadores de hipocitratúria persistente. Nesses pacientes é necessário usar citrato de potássio por vários anos. Pode-se iniciar com doses em torno de 40 a 50 mmoL/dia em doses fracionadas, com o intuito de aumentar a citratúria para além de 320 mg/24 horas. A monitorização dos níveis séricos de potássio durante o tratamento é recomendada.

Pacientes com hiperoxalúria devem ser orientados a restringir o consumo de alimentos com oxalato, como espinafre, beterraba, chocolate, chá preto etc. Conforme comentado anteriormente, o consumo de cálcio deve ser de 1.000 mg por dia para garantir um melhor balanço na absorção intestinal entre cálcio e oxalato. Carbonato de cálcio, 250 a 500 mg 2 vezes por dia às refeições, pode ser empregado para quelar o oxalato intestinal. Suplementos de magnésio e piridoxina podem beneficiar alguns pacientes. Deve-se considerar a suspensão de suplementos alimentares contendo a vitamina C. Em casos de doenças intestinais inflamatórias que cursam com o aumento da absorção de oxalato, o tratamento específico pode melhorar o quadro. Assim, dieta sem glúten na doença celíaca ou o tratamento da doença de Crohn podem controlar a formação de cálculos. Em casos de hiperoxalúria primária, o emprego de ortofosfato também é uma opção terapêutica. Nesses pacientes com doença renal crônica progressiva, o transplante hepático e/ou renal pode ser necessário.

Pacientes com cálculos de estruvita requerem uma abordagem clínica e cirúrgica agressivas, com indicação precoce da remoção do cálculo. Antibióticos específicos para a bactéria isolada na urocultura são essenciais tanto para redução do crescimento, como na prevenção de formação de novos cálculos. Em certas situações, faz-se necessário uso prolongado de antimicrobianos até a erradicação da bactéria isolada; algumas vezes, as bactérias permanecem no interstício do cálculo, e mesmo com as uroculturas negativas o tratamento pode prolongar-se por mais 3 meses.

Pacientes com cálculos de cistina, além da grande ingestão de líquidos com o intuito de reduzir a concentração urinária de cistina abaixo do seu limite de solubilidade (cerca de 243 mg/L), podem se beneficiar do uso de drogas como a D-penicilamina (dose inicial de 250 mg por dia), a tiopronina, que se liga à cistina e diminui a saturação urinária da cistina. O captopril, um dos mais comuns inibidores da enzima conversora de angiotensina, pode ser efetivo por levar a formação de compostos thiol-cisteína, que são cerca de 200 vezes mais solúveis que a cistina. A alcalinização urinária com citrato de potássio também pode ser empregada.

Tratamento urológico da litíase renal

Esse tratamento visa à remoção do cálculo das vias urinárias ou desobstrução e, eventualmente a correção das más-formações anatômicas implicadas na gênese do cálculo (p. ex., a correção de estenose da JUP). Atualmente, as técnicas de remoção de cálculos incluem: litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LECO), ureteroscopia, nefrolitotomia percutânea e cirurgia aberta. A nefrolitotomia percutânea é a técnica preferida por alguns urologistas em casos de obstrução aguda com infecção associada por causa do menor risco de desenvolvimento de sepse e pela possibilidade de anestesia local.

Quando indicada a remoção do cálculo, em 78% dos casos a LECO é a técnica de escolha. Em cerca de 20% dos casos, o cálculo pode ser removido por ureteroscopia, e em menos de 2% dos casos são empregadas as técnicas de nefrolitotomia percutânea e cirurgia aberta. As indicações comuns para retirada de um cálculo das vias urinárias estão descritas na Quadro 5.

Por outro lado, o tratamento urológico da litíase renal não está indicado em todos os casos. Por exemplo, cálculos de até 4 mm em trajeto ureteral apresentam probabilidade acima de 80% de serem eliminados espontaneamente. Por outro lado, às vezes a intervenção urológica é necessária com cálculos de apenas 5 mm, a depender da localização desse no trato urinário, ou se há dor intratável ou infecção concomitante. Às vezes, opta-se por aguardar a liberação espontânea do cálculo, com base em tamanho, localização e ausência de complicações importantes. Se mesmo após 2 a 4 semanas não houve eliminação do cálculo, esse paciente deve ser encaminhado ao urologista para a remoção do cálculo das vias urinárias.

Como técnica mais empregada, a LECO consiste em sessões de cerca de 30 minutos sob analgesia e anestesia, em que 1.500 a 2.000 ondas de choque (energia eletromagnética ou piezoelétrica) são aplicadas em direção ao cálculo. O número de sessões depende do tamanho, composição e número de cálculos. As complicações mais comuns são hemorragias, hematomas, infecção e arritmias.

A nefrolitotomia percutânea é uma técnica que pode ser usada em pacientes com cálculos maiores de 3 cm ou

Indicação	Comentários	
Infecção do trato urinário	Cálculo de estruvita, infecções recorrentes associadas a cálculo, pacientes com evolução clínica ruim apesar da antibioticoterapia ou infecção com obstrução associada	
Obstrução do trato urinário	Mandatória em pacientes com rim único (p. ex., em transplantado renal); deve ser realizada sempre que a probabilidade de eliminação espontânea do cálculo é pequena	
Dor de difícil controle	Persistência da dor por mais de 72 horas, apesar de analgesia adequada	

coraliformes, cálculos difíceis de serem pulverizados pela LECO (p. ex., cálculos de cistina), cálculos localizados no polo renal inferior por conta da dificuldade de drenagem dos fragmentos quando empregado a LECO e em pacientes com obesidade mórbida. Complicações como sepse, hemorragia, lesão intestinal ou esplênica podem ocorrer.

Em relação à localização dos cálculos, de maneira geral, cálculos coraliformes são submetidos a nefrolitotomia percutânea mais LECO; os cálculos caliciais e ureterais superiores com diâmetro superior a 6 mm com litotripsia; e os cálculos em ureter distal com ureteroscopia ou litotripsia. Nos cálculos de estruvita, a abordagem urológica pode ser mais precoce e liberal no sentido de sua indicação, e cálculos até 2 cm respondem bem a LECO, enquanto cálculos maiores necessitam ser abordados por meio de nefrolitotomia percutânea, seguidos ou não de LECO. Atenção se faz ao excluir ITU ou pelo menos controlar o processo infeccioso com antibióticos antes de procedimentos urológicos.

Referências bibliográficas

- Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. Lancet. 2006;367:333-44.
- Monk RD, Bushinsky DA. Nephrolithiasis and nephrocalcinosis. In: Johnson RJ, Freehally J, editors. Comprehensive clinical nephrology. 2. ed. Philadelphia: Mosby; 2003. p.731-44.
- Cirillo M, Ciacci C, Laurenzi M, Mellone M, Mazzacca G, De Santo NG. Salt intake, urinary sodium and hypercalciuria. Miner Electrolyte Metab. 1997;23:265-8.
- Randall A. The origin and growth of renal calculi. Ann Surg. 1937;105:1009-27.
- Stoller ML, Meng MV, Abrahams HM, Kane JP. The primary stone event: a new hypothesis involving a vascular etiology. J Urol. 2004;171:1920-4.
- Cheide L, Ajzen AS, Heilberg IP. Métodos de imagem no diagnóstico de calculose urinária: o que mudou. In: Cruz J, Cruz HMM, Barros RT, et al.; Atualidades em Nefrologia 8. São Paulo: Sarvier; 2004. p.85-9.
- Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. N Engl J Med. 2002;346:77-84.
- Mendonça COG, Baxmann AC, Heilberg IP. Atualizações nas recomendações dietéticas para litiase renal. In: Cruz J, Cruz HMM, Barros RT, eds. Atualidades em nefrologia 7. São Paulo: Sarvier; 2002. p.339-43.
- Auge BK. Surgical management of urolithiasis. Endocrinol Metab Clin North Am. 2002;31:1065-82.
- Heilberg IP, Schor N. Renal stone disease: Causes, evaluation and medical treatment. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006;50:823-31.
- Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. J Clin Invest. 2005;115:2598-608.
- Heilberg IP, Goldfarb DS. Optimum nutrition for kidney stone disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2013;20:165-74.
- Gomes SA, dos Reis LM, Noronha IL, Jorgetti V, Heilberg IP. RANKL is a mediator of bone resorption in idiopathic hypercalciuria. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:1446-52.
- Korkes F, Gomes SA, Heilberg IP. Diagnóstico e tratamento de litíase ureteral. J Bras Nefrol. 2009;31:55-61.

Índice Remissivo

A	Amplificação gênica 389	traumática 55
	Analgésicos 668	hereditária 70
Abiraterona 460	Análise de fragmentos 9	características clínicas gerais
Aciclovir 658	Anamnese 2	70
Acidemia metabólica 564	Anemia 2, 30, 43, 50, 59, 70, 89, 204,	características laboratoriais 71
Acidente vascular cerebral 85	353, 464, 636, 675, 677	classificação 71
Ácido	abordagem do paciente 37	por defeito da membrana
fólico 33	macrocítica 39	eritrocitária 35
metilmalônico 67	microcítica 38	hiporregenerativas 31
Acidose metabólica 558	normocítica 40	megaloblástica 59
Adenocarcinoma 457	aguda 86	dados epidemiológicos 59
Aféreses terapêuticas 383	aplástica 89	diagnóstico 63
Agentes 435	aspectos clínicos 92	etiologia e fisiopatologia 60
alquilantes 435	aspectos diagnósticos 92	tratamento 68
antibacterianos 655	dados epidemiológicos 89	por excesso de destruição 34
antifúngicos 657	etiologia e fisiopatologia 89	por falta de produção 31
antimetabólitos 437	tratamento 95	por perdas 37
antimicrotúbulos 437	classificações 31	regenerativas 34
antivirais 658	fisiopatológica 31	Anfotericina B 657
citotóxicos 214	morfológica 37	Anormalidades
derivados de platinas 437	da doença crônica 354	do desenvolvimento 671
direcionados às topoisomerases	da inflamação 33, 354	esqueléticas 71
437	de Diamond-Blackfan 92	Antagonista(s)
infecciosos 397	de doenças crônicas 33	de GnRH 458
quimioterápicos antineoplásicos	de Fanconi 20, 92	de vitamina K 154
435	definição 30	dos receptores de interleucina-2
Agonistas de GnRH 458	efeitos clínicos 31	699
Agregação plaquetária 147	falciforme 670	Antiandrogênios 459
Agressão dos eritrócitos 36	ferropênica 43	Anticoagulação 687,717
Aids 617	diagnóstico 45	Anticoagulantes orais 154, 157
Albuminúria 633	diagnóstico diferencial 46	Anticorpos
Alça de Henle 554	etiologia 43	depletores de linfócitos 699
Alcalemia metabólica 566	exames complementares 45	monoclonais 214, 287, 449
Alcalose metabólica 556, 558	quadro clínico 44	nefritogênicos 583
Álcool 396, 412	tratamento 47	Anti-hipertensivos 678
Aldosteronismo 558	hemolítica 50	Antitrombina 137, 151
Alfa-talassemias 79	abordagem do paciente 51	Aparelho urinário 575
Alterações	adquirida 52	Aplasia 32
do DNA 5	autoimune 52	medular 89
eletrolíticas 662	classificação 51	pura da série vermelha 32
hidroeletrolíticas 708	hereditária 52	adquirida 355
metabólicas 461	imunológicas 37	Arteríolas 530
Amiloidose 345, 621	microangiopática 55	Artrópodes peçonhentos 665
5.3 % THE REPORT OF THE PROPERTY OF THE PROPER	patogênese 51	Aspirado de medula óssea 219
Aminoglicosídeos 655	PatoBenese 31	Aspirado de incudia ossea 217

Ativador	rastreamento 491	Complexo esclerose tuberosa 651	
do plasminogênio tipo	tratamento 494	Complicações	
uroquinase 156	premissas oncológicas 426	cardiovasculares 86	
tecidual do plasminogênio 156	preparo pré-operatório 425	do trato urinário e prostáticas	
Atividade física 396, 412	prevenção 395	633	
Autoanticorpos 67	primária 410	Componentes plasmáticos 377	
Azatioprina 699	secundária 414	Concentração urinária de solutos 745	
Programme and the Contract of the Proof of	pulmão 401, 417, 500	Concentrado	
В	apresentação clínica 501	de granulócitos 377	
В	estadiamento 502	de hemácias 375	
Barreira glomerular 535	patologia 501	de plaquetas 376	
Beta-talassemias 81	tratamento 504	Contagem de plaquetas 146	
Bifosfonatos 454	rastreamento 398	Controle volêmico 675	
Bilirrubinas 66	renal 728	Creatinina sérica 577	
Biópsia	risco 394	Crioglobulinemia 621	
de medula óssea 220	robótica 431	Crise aplástica 71	
renal 709	terapia multimodal combinada	Crotalus 665	
Biossíntese do heme 109	428	Crotatus 665	
Bloqueio androgênico combinado 459	tratamento	D	
Bothrops 664	cirúrgico 421	D # 156	
	sistêmico 434	D-dímero 156	
C	Carcinogênese 388	Defeitos da hemoglobina 35	
	alterações genômicas 388	Deficiencia	
Cádmio 669	causas 390	de antitrombina 137	
Calcimiméticos 678	Carcinógenos ocupacionais 397	de ferro 43	
Calculose renal 744	Carcinoma de pequenas células do	de glicose-6-fosfato-	
Câncer 393, 403, 410, 421, 434, 452,	pulmão 506	-desidrogenase 76	
457, 474, 490, 500, 508, 722	Cardiotoxicidade 469	de piruvatoquinase 77	
aspectos endoscópicos 428	Cariótipo de medula óssea 187	Deleção cromossômica 390	
biópsias e diagnóstico 423	Castração 497	Depleção	
cirurgia minimamente invasiva	cirúrgica 457	de potássio 670	
430	química 458	linfocitária 245	
colo de útero 400, 414, 508	Cateter peritoneal 691	Depressão psíquica 461	
epidemiologia 508	Cavidade peritoneal 690	Desidrogenase lática 50	
estadiamento 510	Cefalosporinas 656	Desnutrição 675	
fatores de risco 508	Celularidade mista 245	DHL 66	
patologia 509	Células	Diabete melito 533	
prevenção 508	hematopoéticas 23	Diagnóstico laboratorial 141	
rastreamento 509	precursoras 24	alteração da hemostasia primária	
seguimento 514	progenitoras 24	146	
sintomas 510	Células-tronco hematopoéticas 23, 202	doença de von Willebrand 149	
tratamento 510	Chumbo 669	doenças hemorrágicas 141	
colorretal 400, 415	Ciclosporina 698	hemofilias A e B 145	
considerações operatórias 425	A 663	trombofilia 150	
estádio 423	Cinética de proliferação celular 434	Dialisadores 686	
idosos 425	Cintilografia óssea 407	Dialisato 685	
incidência e mortalidade 393	Cirrose hepática 624	Diálise 681, 696	
mama 399, 415, 452	Cisplatina 663, 723	peritoneal 688	
avançado 454	Cistinose 669	Diarreia 485	
inicial 453	Cisto renal 647		
métodos de estadiamento 404		Dieta 396, 413	
	Cistoscopia 408 Citaféreses 385	Dinâmica glomerular 530	
operações		Discrasias de células plasmáticas 670	
de emergência 427	Citogenética convencional 233	Disfibrinogenemia 152	
paliativas 427	Citometria de fluxo 285	Disfunções plaquetárias	
profiláticas 428	Clonalidade 11, 201	adquiridas 133	
reconstrutivas 428	Coagulação 160	hereditárias 130	
tipos de 426	intravascular disseminada 3, 168	Dislipidemia 636	
próstata 400, 417, 457, 490	Coagulograma 141	Displasia fibromuscular 738	
diagnóstico e avaliação inicial	Coagulopatias congênitas 160	Disqueratose congênita 92	
491	Cobalamina 61	Distúrbio(s)	
epidemiologia 490	Colelitíase 71	da coagulação 160, 359	

	hidroeletrolíticos 676, 678	etiologia 673	Exame
	metabólico primário 564	exames clínicos e laboratoriais	clínico no paciente
	miccionais 575	676	hematológico 2
	mineral ósseo 637	mecanismos 673	físico 2
	no equilíbrio ácido-base 561	prevenção da progressão 676	Exposição solar 396, 412
	respiratório primário 564	prognóstico 674	Emposição solai 270, 112
···	réticos 678	terminal 629	
	PC-B indolente 262	tratamento 677	F
			F
	A_5	renal dialítica 727	Farmacogenética 5, 15
200	ıção	renal parenquimatosa 735	principais genes envolvidos 16
	de sangue 374	renal policística autossômica	Farmacogenômica 15
20.5	renal 696	dominante 640	Fator(es)
200	ença(s)	recessiva 648	de coagulação 143
	antimembrana basal glomerular	renovascular 737	estimulantes da eritropoese 33
	590	sistêmicas 353, 602	osmótico 542
	aterosclerótica 738	alterações leucocitárias 356	pressovolumétrico 543
	autoimunes 370	alterações plaquetárias 357	Fator V de Leiden 139, 152
	cardiovascular 632	manifestações renais 602	Ferro 33, 66, 100
	cerebrovascular 633	trombóticas 3	homeostase 100
	císticas renais 640	tubulointersticiais 573	Fibrinogênio 144
	da membrana eritrocitária 72	vasculares 574	Fibrose medular 201
	de cadeia pesada 350	vascular periférica 633	Filtração glomerular 674
	de cadeias leves e pesadas 620	Drogas moleculares 448	Fluido de reposição 384
	de lesões mínimas 596, 730	Drogan Moretanies 110	Fluorocromos 287
	de Von Willebrand 160	-	Fogachos 460
	do enxerto contra o hospedeiro	E	Folatos 59
	383	Edema 593	deficiência 63, 68
		Eletroforese	Foscarnet 658
	extralinfonodal primária 260		roscarnet 636
	falciforme 82, 368	capilar 9	1.2
	granulomatosas 671	de proteínas 334	G
	gastrintestinal primária associada	Eliptocitose hereditária 74	0 1 1 1 1 1 1 1 1 1
	a eosinofilia 210	Endocardite bacteriana 617	Gamopatia monoclonal de significado
	hematopoiéticas 670	Endoscopia digestiva 68	indeterminado 336
	hemorrágicas 2	Enzalutamida 460	Gencitabina 724
	congênitas 160	Eosinofilia 207	Genômica 5
	hepática 171,623	clonal e reacional 208	Glicemia 634
	imunológicas 671	diagnóstico 211	Glicocorticoides 123, 213, 460
	infecciosas 617	idiopática 210	Glomeruloesclerose segmentar e focal
	infectoparasitárias 619	novas terapias 215	597
	linfoproliferativas 3,670	proliferação 207	Glomerulonefrite(s) 534, 587
	crônica T 293	tratamento 213	difusa aguda pós-estreptocócica
	crônicas 240	Equilíbrio ácido-básico 561, 708	587
	crônicas B 291	Eritroblastos 50	fibrilares 622
	e autoimunes 128	Eritrócitos 22, 30, 50, 191	membranoproliferativa 588, 730
	mieloproliferativas crônicas 239	Eritroenzimopatias 35,76	membranosa 730
	mineral óssea 676, 677	Eritropoese 191	pauci-imune 590
	onco-hematológicas 233	Eritropoetina 33	pós-infecciosa não estreptocócica
	óssea 338	Esclerose	588
	predominantemente linfonodais	nodular 244	rapidamente progressiva 589,
	260	tuberosa 651	730
	renais intersticiais genéticas 650	Esferocitose hereditária 72	Glomerulopatia 582, 619
	renal 572	Esplenectomia 125	membranosa 598
	renal cística adquirida 647	Esplenomegalia 71, 202, 205	paraneoplásica 729
	renal crônica 533, 673, 681, 695,	Esquemas imunossupressores habituais	Glutationa-S-transferase 16
	727	697	Granulócitos 22
	causas de descompensação	Esquistossomose 619	Grânulos plaquetários 133
	aguda 677	Estados de hipovolemia 535	
	complicações 675	Estenose da artéria renal 534, 633, 738	H
	definição 673	Estomatocitose hereditária 75	440
	epidemiologia 673	Estrógenos 459	Haptoglobina sérica 50
	estadiamento 674	Eventos cardiovasculares 461	Hemartrose 164

Hematopoese 22	1	linfoblástica aguda em adultos
extramedular 202		368
fatores reguladores 26	Icterícia 70	linfocítica crônica 311
Hematúria 579	Ifosfamida 724	dados epidemiológicos 311
macroscópica recorrente 585	Impotência 461	diagnóstico e exames
microscópica assintomática 585	Imunodeficiência 676	complementares 313
Heme 109	Imunofenotipagem 179, 285	estadiamento clínico 317
Hemocomponentes 375	indicações 290	etiologia e fisiopatologia 311
contaminação bacteriana 382	Imunoglobulina intravenosa 124	fatores prognósticos 317
Hemocromatose 100	Indinavir 659	quadro clínico 312
classificação 104	Infarto do miocárdio 86	tratamento 319
diagnóstico 106		linfoide aguda 238, 324
manifestações clínicas 104	Infecção 623	
	vírus B 624	aspectos clínicos 325
tratamento 107	vírus C 623	classificação 326
Hemodiálise 684, 717	Infiltração linfomatosa do parênquima	diagnóstico 325
Hemofilia 163, 166	renal 729	etiopatogenia 324
Hemofiltração 717	Inflamação 707	fatores de prognóstico 329
com reposição pré-capilar 719	Inibidor(es)	incidência 324
Hemoglobina 31	da calcineurina 698	tratamento 330
Hemoglobinemia 51	da cristalização 746	linfoide crônica 246
Hemoglobinopatias 77, 368	da m-TOR 699	linfoma de células T do adulto
Hemoglobinúria 51	da protease 659	254
paroxística noturna 36,670	da síntese de purinas 699	mieloide aguda 174, 236, 369
Hemograma 186	de JAK2 205	classificação 179
Hemólise 382	de tirosina quinase 189, 450	definição 174
intravascular 51	do ativador do plasminogênio	diagnóstico laboratorial 177
Hemorragias intramusculares 164	156	epidemiologia 175
Hemostasia 22, 116	do VEGF 724	fatores prognósticos 180
secundária 141		fisiopatologia 175
	Injúria renal	
Heparina 154	aguda 704, 715, 722, 726	histórico 174
Heparinas 157	biomarcadores 709	quadro clínico 175
Hepatotoxicidade 471	dados epidemiológicos	tratamento 182
Hereditariedade 391	705	mieloide crônica 3, 186, 369
Hibridização com fluorescência in situ	definições 704	alterações citogenéticas
12, 187, 236	diagnóstico e exames	adicionais 188
Hidroxiureia 84	complementares 708	classificação e prognóstico
Hiperatividade simpática 734	etiologia 705	188
Hiperbilirrubinemia 50	fisiopatologia 706	diagnóstico 186
Hipercalcemia 670	prevenção 710	escores de prognóstico 188
da malignidade 480	quadro clínico 708	quadro clínico 186
Hipercalemia 558	tratamento 710	tratamento e manejo 188
Hipercoagulabilidade 594	crônica 681	promielocítica aguda 184
Hipercoagulação congênita 3	Insuficiência renal 572	Linfedema crônico 517
Hiperfiltração 628	crônica 661	Linfócitos 22
Hiper-homocisteinemia 152	Interações leucócito-endotélio 707	B 261
Hiperlipidemia 594	interações redeoctio-endoteilo 707	Linfoma(s) 3, 260
Hipernatremias 550		agressivos de fenótipo T
Hipertensão 558, 662	L	de origem extranodal 278
arterial 678, 732	1	de origem linfonodal 280
lesão renal 736	Laparoscopia 408	associado à síndrome da
	Lesão	
papel dos rins 733	glomerular 584, 628	imunodeficiência adquirid
sistêmica 533	inflamatória 707	282
pulmonar 86	pulmonar aguda 381	cutâneo de célula T 279
renovascular 738	renal	da zona marginal 264
Hipocalemia 556, 558	aguda 725	esplênica 247
Hipodipsia 545	nefrotóxica 655	de Burkitt 253, 281
Hiponatremia 547, 558	Leucemia(s) 3, 18, 260	de célula B intravascular 276
Hipoplasias medulares 32	agudas 3	de células do manto 251, 277
Homocisteína 67	de célula T do adulto 281	de células NK-T extranodal 255
Hormônio antidiurético 545, 546	de linfócito T grande granular	de célula T 278
Hormonioterapia 448	268	enteropático 278
•		

hepatoesplênico 279	Micose fungoide 255, 268	do meio de contraste radiológico
periférica não especificado	Microambiente medular 22	659
280	Microangiopatia trombótica 56	dos anti-inflamatórios não
de efusões 277	Mielofibrose primária 201	hormonais 661
de grandes células anaplásicas	definição 201	dos bloqueadores de renina 662
256	diagnóstico 203	dos bloqueadores dos receptores
de grande célula B	diagnóstico diferencial 203	AT1 de angiotensina II 662
mediastinal 253, 276	epidemiologia 201	dos inibidores da enzima de
subgrupos 276	fisiopatologia 201	conversão da angiotensina
de Hodgkin 243, 298, 369	prognóstico 204	662
aspectos patológicos 298	quadro clínico 202	Neo-angiogênese 202
dados epidemiológicos 299	slterações histológicas e	Neoplasias 210, 623
diagnóstico 301	laboratoriais 202	de células dentríticas
estadiamento clínico e exames	tratamento 204	plasmocitoides blásticas 279
complementares 302	Mielograma 187	de células B maduras 246
etiologia e fisiopatologia 300	Mieloma múltiplo 3, 19, 242, 296, 337,	de células T maduras 253
	370, 620	
fatores prognósticos 305	- 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	hematológicas 729
tratamento 305	Mielotoxicidade 464	linfoides precursoras 246
difuso de grande célula anaplásica	Monócitos 22, 25	Neurotoxicidade 464
T/null 280	Mucosite 488	Neutropenia 464
difuso de grande célula B 273	Mutação 11	febril 474
rico em T 277	G20210A da protrombina	Nomenclatura citogenética 234
SOE 251	140	
folicular 250, 262, 370	pontual 389	0
indolentes 260	political cos	0
linfoblástico B e T 246		Obesidade 412
	N	
linfocítico 246	N 6	Obstrução
linfoplasmocítico 248, 268	N-acetiltransferases 16	intestinal maligna 481
MALT 266	Nasofibrobroncoscopia 408	urinária 535
muito agressivos 281	Natriurese pressórica 733	Onco-hematologia 18
não Hodgkin 19, 246, 259, 271,	Náuseas e vômitos 485	Onconefrologia 722
369	Nefrectomia 728	Orquiectomia 457
Linfoproliferações crônicas de células T	Nefrite	Osmolalidade 541
indolentes 268	de radiação 671	Osteonecrose 87
Lise de euglobulinas 155	intersticial aguda 666	Osteopenia 461
Litíase renal 744	lúpica 604	Osteoporose 461
	Nefrocalcinose 670	Oxalato 669
apresentação 747		
diagnóstico 747	Nefroesclerose hipertensiva 736	de cálcio 745
epidemiologia 744	Néfrons 733	
fatores associados ao	Nefropatia(s) 87	P
desenvolvimento 745	da IgA 585, 730	The same of the same
fisiopatologia e causas 745	diabética 627	Pancitopenia 358
tratamento 747	classificação histológica 629	Paraproteinemias 620
tratamento urológico 753	exames complementares 633	Paratireoidectomia 678
Lítio 668	fases 628	Parede vascular 116
Lúpus eritematoso sistêmico 602	patogênese e fisiopatologia	alterações 116
Eupus ernematoso sistemico 602	629	Pedra nos rins 744
M	quadro clínico e diagnóstico	Penicilinas 656
	632	Perda de libido 461
Macroglobulinemia de Waldenström	tratamento 634	Peso seco 684
248, 348, 620	isquêmica 738	Pesquisa
Mamografia 405	por cilindros 729	de anticoagulante lúpico 153
Marcadores da coagulação 156	por contraste 660	de anticorpo anti-heparina 158
Medula óssea 22, 66	tubulointersticiais 666	de anticorpos antifosfolípides de
Megacariócitos 25	crônica 668	fase sólida 154
Megaloblastos 66	Nefrotoxicidade 466, 655	de fator V ativado (Va) resistente
Mesilato de imatinibe 214		
	de agentes anticancerígenos 663	à PC ativada 152
Metabolismo hídrico 541	de agentes anti-infecciosos 655	de mutações 11
Metástases 434, 504, 513	de agentes imunossupressores	do antígeno prostático sérico 400
Método de Ivy modificado 146	663	dos anticorpos antifosfolípides
Metotrexato 664, 724	de peçonhas animais 664	153

Placa de Randall 747	Quimiotaxia 207	Sedimento urinario 5/8
Plaquetas 116	Quimioterapia 434, 505, 517	Sensibilidade ao sal 733
alterações relacionadas	Quinolonas 657	Serpentes 664
à função 129		Síndrome(s)
alterações relacionadas	1 1 <u>2</u> 1	da lise tumoral 478
	R	
ao número 116		de Bartter 556
Plaquetopatia 129	Radiação ionizante 397	de Bernard-Soulier 131
Plaquetopenia 464	Radiobiologia 440	de Churg-Strauss 210
Plasmaférese 384	Radioterapia 439	de compressão medular maligna
Plasminogênio 155	aspectos práticos 446	476
Plasmocitoma	indicações 442	de fragmentação eritrocitária 36
	técnicas 442	de Gitelman 558
extraósseo 341		
solitário ósseo 341	Reabsorção de proteínas 536	de Goodpasture 614
Pneumonite 465	Reação(ões)	de Gordon 558
Podocitopatias 595	anafilática 382	de Liddle 558
Policitemia vera 191	em cadeia da polimerase 6, 187	de lise tumoral 725
Polidipsia 544	em tempo real ou quantitativo	de Scott 133
Poliglobulia 191	em tempo rem ou quantiturio	de Sézary 255, 268, 279
	C-1-1-2-1	(1.4) - 1시 하는 1. 특성하는 1시 나가 하나 하는 1시 나가 하나 하는 1시 나는 .
secundária 191	febril não hemolítica 381	de Shwachman-Diamond 92
Polimixinas 657	hemolítica aguda 380	de veia cava superior 477
Polimorfismos genéticos 735	transfusionais 379	de Von Hippel-Lindau 652
Poluição ambiental 413	urticariforme 382	DRESS 209
Porfirias 20, 109	Remoção de solutos 715	hemolítico-urêmica 56,615
classificação 110	Renograma 739	hipereosinofilica variante linfoide
	- [18] 이 [18] - 이 프라이트 (18] - 18] -	이 것은 이루 마른 이번 가느록 가는 의 가는 이 사용이 살 지역을 되어갔다고 하다면 되는데 없어 없어 있습니다.
definição 109	Repetições curtas em série 9	210
diagnóstico 113	Resposta imunológica 707	nefrítica 574, 586
manifestações clínicas 110	Restrição	nefrótica 534, 574, 592, 595
tratamento 114	de sódio 678	nefrótica sem IRA 661
Potássio 553	dietética 635	mielodisplásicas 32, 217, 239
balanço interno 553	hídrica 678	achados citogenéticos 221
distúrbios 556	Reticulocitose 50	achados morfológicos 219
manifestações clínicas e	Retinopatia 87	aspectos clínicos 218
tratamento 559	diabética 632	aspectos diagnósticos 219
papel na hipertensão arterial	Rifampicina 657	classificações e entidades
sistêmica 558	Rim 651	especiais 223
transportador no intestino e	displásico multicístico 651	dados epidemiológicos 217
sensor entérico 558	do mieloma 729	definição 217
transporte no rim 554	espôngio-medular 651	estudos imunofenotípicos 222
	시대의 지역 회사 회사 회사 전에 가득하는 것도 하는데 이번 보이 보이 되었다. 그는데 보고 가는데 되었어요? 그는데 하지 않는데 그 때문에 하지 않는데 그렇게 하지 않는데 그 때문에 되었다.	
Priapismo 86	Ritmo de filtração glomerular 673	etiologia e fisiopatologia 218
Prolongamento dos testes de	Ritonavir 659	exclusão de doenças 223
coagulação dependentes de	Robótica 431	prognóstico 225
fosfolípides 153		tratamento 227
Proteína	S	mieloproliferativas crônicas 3
C 138, 151	3	renais 572
S 138, 151	Sal 733	talassémicas 79
2일 하는 전 경향 경우 회사 회사 프로벌 위에 전하게 하는 이번 가는 가는 것이다.		
Proteinúria 535, 579, 593	Sangramento 2	torácica aguda 86
assintomática 592	Sangue 66	Sistema
Proteômica 5	periférico 219	fibrinolítico 154
Protrombina 140	Sarcoidose 671	renina-angiotensina 543, 635
mutante 152	Sarcomas de partes moles e ósseos 516	renina-angiotensina-aldosterona
Pseudo-hiperaldosteronismo 558	diagnóstico 517	734
Pseudo-hipoaldosteronismo 558	estadiamento e exames	TNM 403
Pseudoplaquetopenia 116	complementares 519	Sobrepeso 412
Púrpura	etiologia e fisiopatologia 516	Southern blotting 5
de Henoch-Schönlein 585, 612	tratamento 522	Substâncias nefrotóxicas 654
trombocitopênica trombótica 55	Satelitismo plaquetário 118	Sulfametoxazol 657
	Secreção gástrica 61	
0	Sede 542	T
Q	distúrbios 544	T
Ouimeriema 0		Tabagiema 305 411
Quimerismo 9	mecanismo 542	Tabagismo 395, 411
Quimioprevenção 397	regulação 542	Talassemias 77

Taxa	imunomediadas 467	Trombofilia 3
de depuração de creatinina 634	Transcriptase reversa 187	hereditárias 137
de filtração glomerular 576	Transfusão de sangue 84	Trombose 3
de ultrafiltração 684	Translocação cromossômica 388	Túbulo proximal 536
Tecido hematopoético 22, 32	Transplante de células hematopoéticas	2-0304 (1.0346.3 VOTO - 2004-05 4.0 VOTO - 0.0104.4 VOTO - 0.
Tempo	729	U
de coagulação sílica coloidal 153	Transplante	O .
de protrombina 141	de células-tronco hematopoéticas	Úlceras de perna 71,87
de sangramento 146	183, 362	Ultrafiltração 717
de trombina 142	principais indicações 367	glomerular 528
de tromboplastina parcial ativado	toxicidade 370	alterações em algumas
142, 153	de medula óssea 189, 205, 215,	situações patológicas
Terapia(s)	321	533
imunomoduladora 214	renal 695, 730	Ultrassom endoscópico 408
molecular 448	complicações 700	Uratos 669
renal substitutiva 637, 678, 681,	definições e tipos 695	Uremia 708
696,726	epidemiologia 695	Urgências e emergências oncológicas
contínua 712,717	rejeição 700	474
Teste(s)	Transportadores de membrana 16	Uridina difosfato
com veneno de víbora de Russell	Transporte de solutos 711	glucuronosiltransferase 16
diluído 153	Tricoleucemia 267	
de inibição da tromboplastina	Trimetoprima 657	V
154	Troca plasmática 384	V
de Schilling 67	Trombastenia de Glanzmann 130	Vacinação 678
molecular 12	Trombocitemia essencial 196	Vancomicina 656
pré-transfusionais 378	dados epidemiológicos 196	Varfarina 20
	definições 196	Vasculites sistêmicas necrotizantes 608
	diagnóstico/exames	Vírus da imunodeficiência humana
Teoria	complementares 198	617
de Stewart 561	etiologia e fisiopatologia 196	Vitamina
dos poros 536	quadro clínico 197	B12 33, 59
Toxicidades do tratamento oncológico	tratamento 199	deficiência 61,68
463	Trombocitopenia	D 678
cutânea 471	imune primária 121	
dos agentes antiangiogênicos 467	induzida pela heparina 126,	
do tratamento de bloqueio	158	
hormonal 469	Tromboembolismo venoso 137	











EDITORES SETORIAIS DESTE VOLUME

Irene de Lourdes Noronha Jorge Sabbaga Paulo Marcelo Gehm Hoff Roberto Zatz Sandra Fátima Menosi Gualandro





Baixe o aplicativo e veja ilustrações dos livros em 3D por meio de seu dispositivo.

Nas páginas com o ícone ao lado, abra o aplicativo de realidade aumentada da Manole, foque na ilustração e uma imagem em 3D aparecerá na tela.

Aplicativo disponível na App Store® e no Google Play®.